

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1941

THESE

N°

137

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

par

Raymond MANDE

Né le 19 juin 1910, à Goncelin (Isère).

Interne des Hôpitaux de Paris

LA TYRAMINE
ET L'HYPERTENSION
DES NÉPHRITES

Travail de la Clinique Médicale de l'Hôpital SAINT-ANTOINE

Professeur : Maurice LOEPER.

Président : M. LOEPER, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, Rue Deparcieux, 29
1941

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1941

THESE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

par

Raymond MANDE

Né le 19 Juin 1910, à Goncelin (Isère).

Interne des Hôpitaux de Paris

LA TYRAMINE
ET L'HYPERTENSION
DES NÉPHRITES

Travail de la Clinique Médicale de l'Hopital SAINT-ANTOINE

Professeur : Maurice LOEPER.

Président : M. LOEPER, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, Rue Deparcieux, 29
1941

I. — PROFESSEURS

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN
Pathologie médicale	PASTEUR-VALLERY- RADOT.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LEVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	ABRAMI.
	FIESSINGER.
	LOEPER.
	RATHERY.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	LAIGNEL-LAVASTINE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	CUNEO.
	GOSSET.
	GREGOIRE.
Clinique ophtalmologique	LENORMANT.
Clinique urologique	VELTER.
	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LEVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	HARVIER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre Duval.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte ..	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance Médico-sociale	N...
Professeurs sans chaire	HAZARD.
	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIE.
	VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.		MM.	
AMELINE	Pathologie chirurgicale.	GIROUD	Histologie.
BARIETY	Pathologie médicale.	HAGUENAU	Pathologie médicale.
BERNARD (Etienne).	Pathologie médicale.	HALPHEN	Oto - rhino - laryngologie.
BESANÇON (Justin).	Hydrologie.	JOANNON	Hygiène.
BONNET	Bactériologie.	LACOMME	Obstétrique.
BOULANGER	Chimie.	LANTUEJOUL	Obstétrique.
BOULIN	Pathologie médicale.	LAVIER	Parasitologie.
BROUET	Pathologie médicale.	LELONG	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.	LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
CACHERA	Pathologie médicale.	LENEGRE	Pathologie médicale.
CORDIER	Anatomie.	Mlle J. LEVY	Pharmacologie.
COSTE	Pathologie médicale.	MARCHAL	Pathologie médicale.
COUVELAIRE (Roger).	Urologie.	MENEGAUX	Pathologie chirurgicale.
DELARUE	Anatomie pathologique.	MOLLARET	Pathologie médicale.
DELAY	Pathologie médicale.	MOUQUIN	Pathologie médicale.
DEGREZ (H.)	Physique.	PATEL	Pathologie chirurgicale.
DESOILLE	Médecine légale.	PETIT - DUTAILLIS.	Pathologie chirurgicale.
DIGONNET	Obstétrique.	RENARD	Ophtalmologie.
DOGNON	Physique.	RICHET	Physiologie.
FEVRE	Pathologie chirurgicale.	SENEQUE	Pathologie chirurgicale.
FUNCK - BRENTANO.	Pathologie chirurgicale.	SICARD	Pathologie chirurgicale.
GALLIARD	Parasitologie.	SOULIE	Pathologie médicale.
GARCIN	Pathologie médicale.	SUREAU	Obstétrique.
Mlle GAUTHIER-VILLARS,	Anatomie pathologique.	TURPIN	Pathologie médicale.
DE GENNES	Pathologie médicale.	WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.		MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.	HUGUENIN	Anatomie pathologique.
BUSQUET	Pharmacologie.	LE LORIER	Obstétrique.
CHAILLEY-BERT.	Physiologie.	NEVEU-LEMAIRE.	Parasitologie.
GUENIOT	Obstétrique.	PIEDELIEVRE	Médecine légale.
HEITZ-BOYER	Pathologie chirurgicale.	VAUDESCAL	Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS
DE CLINIQUE ANNEXE
A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE ..	Clinique médicale	BASSET	Clinique chirurgicale
BRULE		BROCO	
CATHALA		CADENAT	
CHABROL		FEY	
CHEVALLIER		GATELLIER	
CONZELOT		de GAUDART	
DUVOIR		d'ALLAINES ..	
EASTINEL		LEVEUF	
LAROCHE (G.) ..		MOULONGUET ..	
LIAN		MOURE	
MOREAU		QUENU	
MEZARY			

MM.	
EGALLE	Clinique obstétricale.
METZGER	
PORTES	
VIGNES	

V. — CHARGES DE COURS

CHAILLEY-BERT ,agréé	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA FEMME

A MA MERE

A MA SŒUR

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR MAURICE LOEPER

Professeur de Clinique médicale à la Faculté
Membre de l'Académie de Médecine
Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Externat :

- 1931 : MONSIEUR LE DOCTEUR A. BRECHOT.
1932 : MONSIEUR LE DOCTEUR C. FLANDIN.
1933 : MONSIEUR LE PROFESSEUR A. CLERC
1934 : MONSIEUR LE PROFESSEUR F. RATHERY.

Internat :

- 1936-37 : MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ F. COSTE.
1937-38 : MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ E. BERNARD.
MONSIEUR LE DOCTEUR A. JACQUELIN.
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ J. HAGUENAU.
1938-39 : MONSIEUR LE PROFESSEUR F. RATHERY.
MONSIEUR LE DOCTEUR C. FLANDIN.
1939-41 : MONSIEUR LE PROFESSEUR M. LOEPER.
MONSIEUR LE PROFESSEUR R. DEBRE.

A MES AUTRES MAITRES DANS LES HOPITAUX

MESSIEURS LES DOCTEURS J. LENEGRE, P. SOULIE,
A. LEMAIRE, M. LELONG,

Médecins des Hôpitaux
Professeurs agrégés à la Faculté

A MESSIEURS LES DOCTEURS A. ESCALIER, M. DEROT,

Médecins des Hôpitaux

A MES AMIS G. DEVAU, J. GERBEAUX, J. PAILLAS.

A MES AMIS DE L'H.C.A. 326.

INTRODUCTION

« Et quand à la congnoissance des
faictz de nature, je veux que tu te y
adonne curieusement. »

RABELAIS. *Pantagruel*, Ch. VIII.

L'étude des rapports du rein et de la tension artérielle est, depuis près de 50 ans, l'un des sujets les plus débattus de la médecine. Les progrès récents de nos connaissances sur la physiologie des régulateurs de la vasomotricité ont permis d'élucider, avec certitude, l'origine de certaines formes d'hypertension artérielle. Le problème de l'origine de l'hypertension des néphrites se trouve ainsi, en quelque sorte, simplifié, mieux posé. La question n'est plus d'expliquer, par un trouble du fonctionnement rénal, toutes les hypertensions. Elle est d'essayer de comprendre la physio-pathologie de ces hypertensions que la clinique permet, avec beaucoup de vraisemblance, de rapporter à une atteinte rénale.

L'hypertension des néphrites est, en effet, une entité clinique classique. Le rôle du rein dans sa genèse, de prime abord si logique, fut cependant mis en doute par nombre d'auteurs; mais les travaux expérimentaux récents ont consacré, de façon irréfutable, l'existence d'hypertension d'origine rénale.

L'hypertension d'origine rénale est donc une réalité, non seulement clinique, mais expérimentale et le dernier

point qui reste à élucider est celui du mécanisme par lequel l'atteinte rénale influe sur le système de régulation tensionnelle.

Les travaux de notre Maître, le Professeur LOEPER, sur l'action des bases aminées toxiques apportent une réponse, au moins partielle, à cette question. La tyramine semble bien, en effet, pouvoir être l'intermédiaire chimique susceptible d'expliquer l'hypertension de certaines néphrites.

C'est à préciser ce rôle de la tyramine dans la pathologie rénale que nous nous sommes attachés dans ce travail, entrepris sur les conseils du Professeur LOEPER, auquel nous sommes heureux d'adresser ici l'expression de notre vive reconnaissance. Les circonstances ne nous ont malheureusement pas permis de compléter notre étude clinique par les confirmations expérimentales qui nous semblaient indispensables. Et c'est en quelque sorte l'introduction à des travaux que nous espérons poursuivre, plus tard, dans de meilleures conditions, que nous présentons ici.

CHAPITRE PREMIER

HYPERTENSION ET REINS

Les rapports des reins et des affections vasculaires chroniques avec hypertension furent soupçonnés des la plus haute antiquité. Si l'on en croit GOLDBLATT, les médecins chinois, 200 ans avant J.-C., les avaient décrits et l'on y trouverait même des allusions plus anciennes dans certains passages de l'Ancien Testament. Plus près de nous, et dès les premières années de cette nouvelle ère, anatomo-clinique, où la médecine est entrée au XIX^e siècle, BRIGHT s'attacha à leur étude. TRAUBE décrivit de même le retentissement vasculaire des affections rénales chroniques. Leurs conceptions prévalurent jusqu'à la fin du siècle et les travaux de WIDAL et de son école sur les néphrites vinrent leur donner une confirmation, tirée de la clinique. Parallèlement, un premier essai de justification humorale de cette doctrine fut apporté par TIGERSTEDT et BERGMANN, qui décrivirent en 1898 les effets hypertenseurs des extraits de reins, effets qu'ils attribuaient à une substance spéciale : « la rénine ».

Quelques années plus tard, au moment où la théorie rénale de l'hypertension était en pleine vogue, une doctrine nouvelle se fit jour, que confirmèrent les remarquables travaux de TOURNADE et CHABROL sur l'adrénalénémie physiologique. Ce fut la théorie surrénalienne de l'hypertension des brightiques que proposa VAQUEZ.

Plus récemment, et en particulier à la suite des travaux de l'école allemande, de VOLHARD et de FAHR, le rôle de premier plan fut dévolu à une atteinte vasculaire primitive, une angiosclérose diffuse qui avait été déjà incriminée par GULL et SUTTON. Cette angiosclérose est responsable de l'hypertension et les troubles rénaux que l'on voit souvent coexister ne sont, comme l'hypertension elle-même, que des manifestations secondaires, suffisamment expliquées par les troubles de la vascularisation et de la nutrition du parenchyme rénal. Cette théorie connut un grand succès et, en France, beaucoup d'auteurs s'y rallièrent.

Cependant, l'origine rénale de l'hypertension des brightiques n'était pas abandonnée et nombre de cliniciens français, parmi lesquels nos maîtres, les Professeurs LOEPER et RATHERY, continuaient à s'en faire les défenseurs.

C'est qu'en effet des arguments cliniques impressionnants militent en sa faveur. La très grande fréquence de l'hypertension au cours des néphrites est un premier fait, trop banal pour qu'on y insiste, et qui ne permet nullement d'affirmer la précession du trouble rénal sur le trouble vasculaire.

Mais l'observation clinique apporte des arguments beaucoup plus convaincants. Nous en retiendrons particulièrement : l'apparition rapide de l'hypertension et son retour également rapide à un taux normal après la guérison dans certaines néphrites aiguës de l'enfant (HUTINEL, NOBÉCOURT). Notre Maître, le Professeur DEBRÉ, a particulièrement attiré l'attention sur cette grande fréquence de l'hypertension au cours des néphrites de l'enfant et l'on trouvera, dans la thèse de notre ami et collègue SERINGE, une très bonne étude de cette question.

Le même fait peut s'observer, quoique plus rarement dans certaines néphrites aiguës, de l'adulte (MAURIAC,

LIAN et HAGUENAU, L. KINDBERG). Il n'est pas jusqu'aux néphrites toxiques mercurielles où l'on n'ait pu observer de telles hypertensions temporaires. Dans tous ces cas, où les modifications tensionnelles, apparues avec le trouble rénal, ne survivent pas à sa disparition, il est difficile de ne pas voir entre les deux faits un rapport direct. Mais on pourrait faire remarquer qu'il ne s'agit là que d'hypertension passagère et qu'il est difficile de conclure de tels cas à l'hypertension permanente qui pose des questions autrement complexes.

L'objection est d'importance; mais la seule clinique permet d'y répondre. Outre les cas où l'on voit l'hypertension survenir quelques mois après l'évolution d'une néphrite subaiguë, il existe de nombreuses observations où l'on a vu l'hypertension s'installer chez des malades atteints de néphrites chroniques certaines et suivies depuis plusieurs années. La précession rénale, ici, ne souffre aucune discussion.

De tels cas, à vrai dire, sont rares et il faut reconnaître qu'à l'inverse, beaucoup d'hypertendus ne présentent aucun trouble fonctionnel rénal pendant des périodes plus ou moins longues de leur vie.

Ces faits eux-mêmes, habituellement objectés aux partisans de la fréquence de l'origine rénale de l'hypertension, n'ont pas la valeur décisive qu'on pourrait leur accorder à un examen superficiel. On sait, en effet, et notre Maître RATHERY l'a bien montré, que l'absence de trouble fonctionnel rénal ne prouve nullement qu'il n'y a pas de lésion rénale. « Un rein même lésé peut fonctionner normalement » (RATHERY) pendant un temps plus ou moins long. Cette notion clinique de néphro-pathie hypertensive sans trouble des grandes fonctions rénales a trouvé, dans l'expérimentation sur l'animal, une confirmation des plus nettes. Nous y reviendrons au chapitre suivant.

Enfin, il n'est pas exceptionnel de voir l'hypertension survenir au cours d'affections purement et primitivement rénales. Nous reviendrons plus tard sur certaines anomalies de la circulation du rein qui peuvent se compliquer d'hypertension; mais nous voudrions signaler, dès maintenant, la relative fréquence de l'hypertension au cours de la maladie polykystique du rein, dont nous avons recueilli, chez notre Maître LÆPER, trois observations tout à fait démonstratives.

Ainsi, l'existence, chez les brightiques, et même en dehors de tout signe apparent d'atteinte rénale, d'hypertension dont le trouble rénal est bien le vrai point de départ, la réalité, en un mot, de l'hypertension d'origine rénale, ne peuvent, actuellement, guère être mises en doute.

La physiopathologie de cette forme d'hypertension est cependant encore des plus obscures. Et si la clinique permettait, à elle seule, d'en affirmer l'existence et la grande fréquence, c'est vers l'expérimentation qu'il faut se tourner si l'on veut en pénétrer le mécanisme intime.

CHAPITRE II

REALISATION EXPERIMENTALE DE L'HYPERTENSION D'ORIGINE RENALE

Les discussions auxquelles a donné lieu, pendant si longtemps, le problème de l'hypertension rénale, tiennent sans doute à la difficulté de la réalisation expérimentale de ce type d'hypertension. Les travaux de ces dernières années, en permettant, par des méthodes diverses, que nous allons passer en revue, d'obtenir à coup sûr des hypertensions et des hypertensions de longue durée, très comparables à celles que l'on observe en clinique humaine, ont eu le double mérite d'affirmer définitivement la réalité de l'hypertension rénale et de permettre d'étudier, avec toute la précision désirable, sa physiopathologie.

L'étude des différentes méthodes susceptibles de reproduire expérimentalement l'hypertension rénale a fait l'objet de la très belle thèse de notre collègue ISRAEL.

I. Les « AGRESSIONS SUR LE PARENCHYME RÉNAL » (ISRAEL) furent les premières méthodes utilisées.

Elles donnèrent des résultats variables dont les plus intéressants nous paraissent les résultats négatifs.

Un premier fait est classique : la néphrectomie bilatérale ne s'accompagne pas d'hypertension; nous n'y insisterons pas. Tous les expérimentateurs l'ont vérifié.

L'exclusion d'une partie du parenchyme, avec ou sans ablation du fragment détruit, permet, au contraire, d'obtenir une hypertension modérée et passagère. Mais il n'est pas du tout certain que l'exclusion soit seule en cause et ISRAEL fait remarquer :

a) Que l'hypertension ne s'obtient que si on laisse en place les fragments nécrosés (CASH).

b) Que, d'autre part, l'hypertension peut être secondaire au développement de lésions artérielles et glomérulaires dans le fragment laissé en place.

Les différents toxiques couramment utilisés pour provoquer des néphrites expérimentales n'entraînent, le plus souvent, pas, d'hypertension. Cependant, MAURIAC, RATHERY, BINET ont observé des élévations tensionnelles au cours des néphrites uraniques ; NORDMANN, SPECKMANN, MATASA et MAGUSHI ont réalisé des hypertensions à l'aide d'un sérum antirénal ; ARNOT et KELLAR, à l'aide de solution d'oxalate de Na à 2 %. ISRAEL, reprenant l'étude des néphrites expérimentales, n'a obtenu d'hypertension ni avec le mercure, ni avec le bismuth, ni avec la poudre de lait, ni avec les filtrats streptococciques dont l'action avait été étudiée par PASTEUR-VALLERY-RADOT et DEROT. Par contre, les injections intraveineuses lentes de solution d'oxalate de K à 2 % lui ont permis d'obtenir régulièrement des néphrites compliquées d'hypertension.

Mais ces faits restent l'exception. Les conditions d'expérience sont très loin de ce que l'on observe en clinique humaine et l'on peut conclure, de l'étude de ces différents modes d'« agression rénale », qu'elles n'apportent pas une contribution décisive à l'étude de l'hypertension rénale.

Les méthodes agissant sur la circulation rénale ont, au contraire, permis d'obtenir des résultats d'une cons-

tance remarquable. Elles nous semblent l'une des acquisitions les plus précieuses de la médecine expérimentale au cours de ces dernières années.

II. *Réalisation de l'hypertension expérimentale par striction de l'artère rénale.* — Cette méthode, imaginée par GOLDBLATT, a donné, entre les mains de tous les expérimentateurs qui l'ont utilisée après lui, des résultats absolument constants. PASTEUR-VALÉRY-RADOT et ISRAEL eurent le mérite de l'introduire en France. Mais c'est surtout aux Etats-Unis qu'elle fut étudiée sur une grande échelle, par un très grand nombre d'auteurs et les résultats qu'ils en ont obtenus sont d'une telle importance pour l'étude de la physiopathologie de l'hypertension rénale qu'il nous semble indispensable d'en rappeler le principe et les différentes applications.

GOLDBLATT, frappé, comme tous les observateurs, de l'association fréquente, au cours de l'hypertension humaine, des lésions rénales et vasculaires, essaya de reproduire l'hypertension en réalisant une gêne de la circulation artérielle rénale.

L'idée, certes, n'était pas nouvelle. Dès 1879, GRAWITZ et ISRAEL essayèrent, par des interventions sur la circulation rénale, de modifier l'état du système cardio-vasculaire. CARREL et JANEWAY, en 1908, par ligature des branches de l'artère rénale, obtinrent des élévations tensionnelles légères et passagères. Mais la plupart des expérimentateurs, s'adressant aux ligatures artérielles, ne provoquèrent pas d'hypertension.

La grande originalité de la méthode de GOLDBLATT tient en ce fait qu'elle réalise, non pas la suppression de la circulation artérielle rénale, mais sa simple diminution. Il obtient ce résultat en déterminant des strictions progressives plus ou moins serrées d'une ou des artères rénales principales et l'on voit ici, immédiatement, un

des grands avantages de la méthode : c'est qu'elle ne s'éloigne pas beaucoup des conditions physiologiques normales. Son principal avantage est qu'elle permet de réaliser des hypertensions permanentes, de très longue durée.

Les premières expériences de GOLDBLATT datent de 1932. Il a expérimenté depuis sur près de 600 chiens, et certains de ses animaux hypertendus ont pu être suivis pendant cinq ans. Son étude a été conduite avec une méthode et une rigueur vraiment admirables et les multiples expériences de contrôle auxquelles il s'est livré avec ses collaborateurs, en éliminant progressivement les facteurs extra-rénaux de régulation tensionnelle, permettent de serrer de plus près le problème du mécanisme intime de ce type d'hypertension.

Nous croyons utile de résumer brièvement les différentes techniques utilisées par GOLDBLATT et les résultats qu'il en a obtenus.

Le principe de la méthode consiste à diminuer, dans des proportions variables et réglables à volonté, le débit de l'artère rénale principale, à provoquer ainsi une véritable « ischémie rénale » relative. Cette striction de l'artère rénale est réalisée à l'aide d'un « clamp » spécial assez comparable au dispositif métallique dont nous nous servons couramment pour régler, au cours d'une injection goutte à goutte, la vitesse de passage du liquide. La pose de ce clamp est simple et l'appareil ne détermine habituellement pas de lésion pariétale de l'artère. L'intervention est bénigne, à condition d'être entreprise dans des locaux adaptés. L'animal habituellement utilisé est le chien.

La striction de l'artère rénale d'un seul côté détermine constamment une ascension tensionnelle, très précoce, dès le deuxième jour. Mais il s'agit en règle d'une hypertension passagère qui ne se prolonge guère plus de 4 à

6 semaines, souvent moins. La tension artérielle retombe progressivement à son taux antérieur et s'y maintient. La cause de ce retour à la normale est diversement interprétée : il peut s'agir d'un développement de la circulation collatérale, annihilant en quelque sorte les effets de la diminution du débit par l'artère principale. Il s'agit plus vraisemblablement d'une action « compensatrice » du second rein, indemne.

Lorsque la striction unilatérale est excessive, elle ne détermine plus d'hypertension.

Inversement si, après avoir déterminé, par une striction convenable, une élévation de la tension artérielle, on enlève le clamp, la tension artérielle retombe à la normale en vingt-quatre heures.

Beaucoup plus importants sont les résultats de la striction bilatérale des artères rénales principales. Les deux interventions sont faites à une semaine d'intervalle. La tension artérielle, qui s'était élevée après la pose du premier clamp, fait une nouvelle ascension lors de la seconde intervention. Il s'agit alors d'une hypertension durable qui tantôt, et le plus souvent, se stabilise après quelques semaines, tantôt continue à s'élever.

Cependant, là aussi, à la longue, le rétablissement de la circulation collatérale peut amener une chute relative.

L'ablation d'un clamp, peu de temps après l'intervention, s'accompagne d'un abaissement relatif de la tension artérielle. L'ablation du deuxième clamp amène un retour de la tension artérielle à la normale. Il eût été intéressant d'observer si l'ablation des clamps, après une longue période d'évolution d'hypertension, aurait été suivie des mêmes résultats. Nous n'avons trouvé le fait mentionné nulle part.

Il est enfin un troisième type d'intervention, le plus fréquemment utilisé. C'est la striction unilatérale de

l'artère rénale, complétée par une néphrectomie du côté opposé. Ainsi est éliminée l'action « compensatrice » de l'autre rein et l'on voit la tension artérielle s'élever progressivement, atteindre des taux très hauts (passant, par exemple, de 12 à 26 Mx) et s'y maintenir pendant des années. Il est à noter que la néphrectomie par elle-même ne provoque pas d'hypertension et n'entraîne pas de troubles du fonctionnement rénal mesuré par l'« urea clearance test ».

De même la striction d'autres artères périphériques ou viscérales n'est jamais suivie d'ascension tensionnelle.

Telles sont les trois méthodes que l'on pourrait appeler fondamentales et sur lesquelles on a greffé un grand nombre de variantes.

L'hypertension obtenue est de degré variable, proportionnelle à la striction; mais le fait capital est qu'avec les deux derniers types d'intervention, on peut obtenir une hypertension durable, donc comparable à l'hypertension permanente humaine. Un autre point, également important, mérite d'être souligné d'emblée. Dans le plus grand nombre des cas où l'on a réalisé une striction modérée, incomplète, de l'artère rénale, l'hypertension se développe isolément, sans aucun trouble du fonctionnement rénal. Il est difficile, cependant, de dire qu'il s'agit ici d'une hypertension d'autre origine que rénale, et nous retrouvons dans ces cas une justification expérimentale de la notion clinique de néphropathie hypertensive isolée que nous invoquions au chapitre précédent.

L'étude anatomo-pathologique de ces animaux hypertendus est aussi du plus haut intérêt. Dans le plus grand nombre de ces cas d'hypertensions « bénignes », sans insuffisance rénale, dont nous venons de parler, les reins « peuvent ne montrer aucune altération ni microscop-

pique, ni macroscopique (GOLDBLATT) et GOLDBLATT conclut, de ses très nombreux contrôles personnels et des études anatomiques entreprises par ses collaborateurs :

« On peut affirmer que de grosses modifications anatomiques ne sont pas des conditions indispensables au développement de l'hypertension. »

Peut-être faut-il faire jouer un rôle dans ces cas aux altérations des artérioles préglomérulaires qu'a décrites GOORMAGHTIGH.

Un fait se dégage de ces diverses notions, cliniques et anatomiques : c'est l'existence d'une forme expérimentale « bénigne » de l'hypertension, susceptible d'évoluer pendant des années (certains chiens sont suivis depuis 6 ans) sans que se manifestent de signes d'insuffisance rénale et sans que l'autopsie de ces animaux révèle d'importantes lésions rénales. Le rôle primitif du trouble apporté à la circulation rénale ne peut cependant faire de doute, et bien des cas d'hypertension humaine, où l'absence habituelle de lésion rénale avait fait parler de « faillite de l'anatomie pathologique » (LAUBRY), rentrent probablement dans ce groupe.

Mais cette forme bénigne de l'hypertension n'est pas la seule que permette de réaliser la méthode de GOLDBLATT. En déterminant une striction bilatérale d'emblée serrée, on voit se développer tous les signes d'une hypertension maligne.

A l'hypertension rapidement élevée s'associent des signes cliniques et humoraux d'insuffisance rénale grave, tandis qu'apparaissent des manifestations hémorragiques généralisées, cutanées et viscérales, pouvant atteindre tous les viscères, mais surtout le tractus digestif. De même, chez un chien rendu hypertendu par une striction unilatérale modérée avec néphrectomie du côté opposé, et qui, jusque-là, supportait bien son hyperten-

sion, l'augmentation brusque de la striction artérielle amène la transformation de l'hypertension bénigne en hypertension maligne.

Il est à peine besoin de souligner l'importance dogmatique de ces expériences. L'hypertension maligne est, en effet, décrite par la plupart des auteurs comme une maladie très particulière, maladie à point de départ vasculaire avec atteinte rénale secondaire. Mais s'agit-il bien, dans les faits décrits ci-dessus, d'une affection comparable à l'hypertension maligne de l'homme?

L'évolution clinique le laisse soupçonner, l'anatomie pathologique le confirme. Il est constant, en effet, d'observer dans de telles formes, des lésions artério-capillaires diffuses, essentiellement caractérisées par la dégénérescence hyaline et la nécrose des parois artériolaires, pouvant aboutir sur les capillaires à la rupture. Ces lésions sont tout à fait différentes de celles que l'on observe au cours de la forme habituelle, bénigne, de l'hypertension expérimentale. La seule altération vasculaire notée dans cette forme consiste, en effet, en un léger épaissement de la média des petites artères, accompagné habituellement de sclérose des artères du fond d'œil, sans dégénérescence hyaline. Chez les animaux primitivement atteints d'hypertension expérimentale bénigne, secondairement aggravée, on peut observer l'association de deux symptômes : épaissement de la média et dégénérescence hyaline de l'intima.

G. CHILD a repris ces expériences de GOLDBLATT et a de même déterminé, par striction serrée des artères rénales, un tableau d'hypertension grave avec manifestation d'urémie aiguë, pétéchiés et hémorragies viscérales, aboutissant à la mort en quelques jours avec, à l'autopsie, les mêmes lésions artériolo-capillaires diffuses.

Ces expériences sont d'un intérêt capital. Elles permettent de penser qu'il n'y a pas de différence absolue

entre les deux types d'hypertension et que « les lésions « artériolaires, observées dans la phase maligne et en « tout point comparables à celles de l'homme, sont « secondaires à l'hypertension, loin d'être sa cause initiale » (GOLDBLATT).

Nous n'avons nullement l'intention de trancher ici une question aussi délicate; mais il nous a paru indispensable de rapporter cette opinion, basée sur des constatations expérimentales solides.

De la méthode initiale de GOLDBLATT, nous l'avons dit, de nombreuses autres méthodes expérimentales ont dérivé.

Certaines ne sont que des perfectionnements techniques. Telle est l'application autour du rein ischémié, d'une membrane imperméable qui évite le rétablissement de la circulation collatérale, et permet ainsi d'obtenir une hypertension définitive (PAGE).

Telles sont aussi les interventions associant à la striction de l'artère rénale celle des artères d'autres territoires. C'est ainsi que BLALOCK, SANDFORD, LEVY et CRESMANN ont observé des hypertensions beaucoup plus durables chez le chien en complétant la striction rénale unilatérale par la striction modérée des artères intestinales.

D'autres sont les adaptations à des animaux plus petits. La nécessité d'intervenir sur des chiens rend, en effet, l'expérimentation assez malaisée, d'autant que les animaux doivent être suivis longtemps. Aussi a-t-on imaginé divers procédés très ingénieux qui permettent de travailler sur de petits animaux de laboratoire.

Les uns ne sont que des applications de la méthode habituelle dont on a seulement modifié la technique et les instruments. C'est ainsi que PICKERING et PRINZMETAL, travaillant sur le lapin, se sont servis d'un clamp formé par une mince lame d'argent recourbée en U

allongé, en forme d'épingle à cheveux. L'ouverture des deux branches est telle que l'artère rénale puisse y être facilement engagée. Les extrémités sont ensuite resserrées au degré voulu, la gêne circulatoire apparaît lorsque l'ouverture est moindre qu'un demi-millimètre. Pour obtenir une hypertension durable, les auteurs estiment que le mieux est d'associer à la striction artérielle d'un côté la néphrectomie du côté opposé. Ils ont observé ainsi des élévations tensionnelles de 30, 50, 70 mm de Hg.

De même que GOLDBLATT chez le chien, PICKERING et PRINZMETAL ont déterminé, chez le lapin, des hypertensions malignes. A l'autopsie de ces animaux, ils ont retrouvé des lésions artérielles et artériolaires aiguës analogues à celles de l'hypertension maligne humaine et ils ont noté que l'apparition de ces lésions était uniquement fonction du degré de la striction et non de sa durée. Ces lésions prédominent sur les vaisseaux de l'intestin et de l'estomac; elles s'observent de même dans le foie, la surrénale, le cœur, le fond d'œil, mais, fait intéressant et paradoxal en apparence, elles manquent dans le rein ischémié. Ce fait est, pour les auteurs, une preuve que les lésions artériolaires sont secondaires à l'hypertension; ils estiment que le facteur prédominant dans la genèse de ces lésions, aussi bien chez l'homme que sur les animaux d'expérience, est la rapidité du développement d'une hypertension élevée. La possibilité d'obtenir ces lésions artériolaires aiguës — type FAHR — chez le lapin, suivant une véritable échelle de tensions artérielles croissantes, — elles n'apparaissent, en effet, qu'au-dessus de certains chiffres, — leur permet d'éliminer complètement, dans l'explication du déterminisme de l'hypertension maligne, l'hypothèse de lésions vasculaires primitives. Nous trouvons ici confirmée point par point l'opinion de GOLDBLATT sur l'étroite parenté des deux formes d'hypertension.

GOLDBLATT, KAHN, RAMON et HANZAL ont proposé la striction de l'aorte abdominale au-dessus de l'origine des artères rénales. Cette méthode peut être utilisée chez les plus petits animaux de laboratoire et même sur le rat. Elle donne des résultats exactement superposables aux interventions portant sur les artères rénales elles-mêmes. Une compression modérée ou progressive permet d'obtenir une hypertension sans trouble du fonctionnement rénal. L'aggravation de la compression entraîne la transformation en hypertension maligne avec insuffisance rénale, lésions artériolaires diffuses, et fréquemment des signes cliniques analogues à ceux que l'on observe dans l'urémie convulsive. Cependant, l'hypertension obtenue est moins durable que par action directe sur l'artère rénale. Il est à noter que la même striction aortique portant quelques millimètres plus bas, au-dessous de l'origine des artères rénales, ne détermine aucune élévation tensionnelle : c'est donc bien la sous-irrigation rénale qui est responsable de l'hypertension expérimentale.

Les mêmes résultats ont été obtenus par J. MURRAY STEELE. Déterminant une striction de l'aorte au-dessus de l'origine des artères rénales, il a observé une élévation générale des tensions diastoliques aussi bien au-dessus qu'au-dessous du lieu de la striction, ainsi qu'une vasoconstriction généralisée des artérioles périphériques.

Enfin, DRURY a mis au point, toujours sur le lapin, une méthode qui, s'inspirant des précédentes, en diffère cependant sensiblement. Il prend des animaux en cours de croissance, pesant environ 400 grammes. Autour de l'artère rénale gauche, plus facilement accessible, il place une bague de soie de 0,53 millimètre de diamètre, de telle sorte que l'artère soit entourée simplement et nullement comprimée. L'intervention n'est pas choquante. Dès lors, la croissance de l'animal se poursuivant, l'artère augmente elle aussi de volume mais elle ne peut

dépasser le diamètre de la bague; toute augmentation du courant sanguin devient ainsi impossible et la croissance du rein est entravée. Cependant, l'autre rein, libre, s'hypertrophie et assure un fonctionnement global normal. Lorsque l'animal a achevé sa croissance, à 3 ou 4 mois, on pratique une néphrectomie du rein sain. La tension artérielle s'élève dès la première intervention; elle passe de 120-90, en moyenne, à 194-142, mais il n'y a pas à cette période de signe d'insuffisance rénale. Après la néphrectomie, la tension artérielle, qui s'était stabilisée, s'élève rapidement, atteignant 220-170 et l'on note l'apparition de signes d'insuffisance rénale dont la gravité varie avec le degré d'atrophie du rein gauche restant. Cette méthode est intéressante, bien que plus complexe que les précédentes. Elle confirme les résultats obtenus par les autres auteurs qui ont utilisé les différents procédés d'ischémie rénale.

L'hypertension expérimentale peut encore être obtenue par ligature des veines rénales (BRAUN-MENENDEZ) ou de l'uretère (LÆPER et VIGNALOU, DICKER, MEGILOW), mais les résultats sont beaucoup plus aléatoires, l'hypertension beaucoup moins durable et les conditions de l'expérimentation plus éloignées des conditions physiologiques normales.

Aussi, croyons-nous que la méthode de GOLDBLATT est la méthode de choix pour l'étude de l'hypertension expérimentale. Et, de fait, elle a été adoptée très rapidement par un grand nombre de chercheurs. En France, PASTEUR-VALÉRY-RADOT et ISRAËL travaillant aussi sur le chien, ont confirmé dans l'ensemble les résultats de l'auteur américain et, s'attachant à l'étude du mécanisme de cette hypertension, ont obtenu des résultats très intéressants que nous aurons l'occasion d'analyser ci-dessous.

CHAPITRE III

PHYSIOPATHOLOGIE DE L'HYPERTENSION EXPERIMENTALE ISCHEMIQUE

Le grand mérite, en effet, de cette méthode est de permettre une analyse précise des différents éléments que l'on a coutume d'incriminer à l'origine de l'hypertension rénale.

Ce sont les conclusions auxquelles ont conduit les très nombreuses vérifications entreprises ces dernières années que nous voudrions exposer maintenant.

RÔLE DU SYSTÈME NERVEUX

L'expérimentation permet de juger avec exactitude l'importance du rôle des systèmes de régulation tensionnelle et, en premier lieu, du système nerveux, nerfs du rein, splanchnique, chaînes sympathiques.

Le rôle des nerfs du rein dans la genèse de l'hypertension « type Goldblatt » a été très bien étudié par ISRAEL. On sait que nombre d'auteurs admettent l'existence de véritables réflexes hypertenseurs à point de départ rénal (SCHMID, CONHEIM, FAHR, LICHWITZ, BARD, LAUBRY). Les nerfs du rein seraient ainsi de vrais « nerfs hypertenseurs ». Les expériences d'ISRAEL s'inscrivent

en faux contre cette hypothèse. Il a, en effet, montré que l'énervation complète des pédicules rénaux n'empêche nullement l'hypertension d'apparaître après striction de l'artère rénale. Sur cinq chiens ainsi préparés, cinq fois l'hypertension expérimentale se développa normalement. Ces résultats ont été confirmés par PAGE et COLLINS, GOLDBLATT et nombre d'expérimentateurs.

Aussi, ISRAEL croit-il pouvoir éliminer complètement le rôle *direct* des nerfs du rein dans la genèse de l'hypertension. Les quelques résultats heureux obtenus par l'énervation chez l'homme (CHABANIER) lui semblent pouvoir s'expliquer par un rôle indirect, une amélioration générale du fonctionnement rénal. Encore ces faits n'ont-ils pas été entièrement confirmés par l'expérimentation.

La question de l'influence du système nerveux sur l'hypertension expérimentale a été reprise plus récemment par GOLDBLATT et ses collaborateurs. Ils ont montré que ni l'énervation du pédicule rénal, ni la double splanchnicectomie, ni la section des racines antérieures de la 6^e dorsale à la 2^e lombaire, ni l'ablation des ganglions coeliaques, ni même l'extirpation complète des chaînes sympathiques, thoraciques et abdominales, ne pouvaient prévenir le développement de l'hypertension expérimentale par ischémie. Cette indépendance de l'hypertension expérimentale et des nerfs s'exprime encore avec plus de force dans la belle expérience de HOUSSAY, TAQUINI, FASCIOLO. Ces auteurs transportent au cou un rein ischémique coupé de toutes ses connections nerveuses et l'hypertension apparaît. La même expérience a été réalisée par transplantation inguinale du rein.

Il est inutile d'allonger la liste de ces expériences. Elles prouvent toutes que le mécanisme nerveux n'intervient pas dans le déterminisme de l'hypertension expérimentale ischémique. Mais elles n'excluent nullement la pos-

sibilité d'une action du système nerveux chez l'homme, qu'il joue un rôle accessoire ou parfois essentiel.

RÔLE DES SURRÉNALES

L'hypertension semble d'origine rénale. Ne dépend-elle pas, en réalité, d'un trouble du fonctionnement des glandes surrénales? Cette théorie que VAQUEZ avait proposée pour expliquer l'hypertension des néphrites a conservé de nombreux défenseurs.

L'expérimentation, dans ce domaine comme dans le précédent, a permis d'établir avec certitude que la présence de la médullo-surrénale n'est pas indispensable au développement de l'hypertension expérimentale. GOLDBLATT a obtenu ses résultats habituels sur des animaux dont une surrénale avait été complètement enlevée et dont il ne restait de la deuxième que la corticale; la médullo-surrénale, les nerfs de la surrénale et les splanchniques avaient été détruits des deux côtés. On ne pouvait donc incriminer, dans ces cas, la moindre sécrétion d'adrénaline.

Le rôle de la cortico-surrénale ne semble pas pouvoir aussi facilement être écarté. GOLDBLATT n'a pu obtenir d'hypertension chez des animaux ayant subi une double surrénalectomie totale que s'il leur administrait un traitement substitutif à base de chlorure de sodium ou de désoxycorticostérone. Chez les animaux préparés de la même façon et non traités, l'hypertension n'apparaît pas. La cortico-surrénale peut donc jouer un rôle dans la genèse de l'hypertension; mais un rôle indirect, facilitant en quelque sorte l'action d'un « principe pressor X » sur les vaisseaux.

D'autres auteurs, qui sont revenus sur cette question, ont d'ailleurs trouvé des résultats différents : FASCILOLO,

greffant un rein ischémique sur des animaux néphrectomisés, obtient une hypertension régulière de 26 à 30 mm. de Hg en moyenne, que les animaux aient ou non subi une double surrénalectomie totale.

ROGOFF, DIXON et STEWART concluent de même de leurs études portant sur sept animaux surrénalectomisés, soumis ou non au régime substitutif, que ni la présence des surrénales, aussi bien corticale que médullaire, ni le traitement substitutif de l'insuffisance corticale ne sont indispensables au développement de l'hypertension ischémique.

*
**

Cette hypertension, qui ne dépend ni des nerfs vaso-moteurs, ni d'une intervention directe et unique des glandes surrénales, semble bien ne dépendre que du rein lui-même.

Le rôle purement mécanique de la sclérose rénale a été, depuis longtemps, incriminé. CARNOT et RATHERY ont montré qu'il est nécessaire, pour perfuser un rein scléreux, de faire passer le liquide sous plus forte pression.

ALVENS, en extériorisant simplement un rein, et gênant son expansion, note que la diurèse ne se produit qu'avec une pression supérieure de 20 à 25 mm. de Hg à la moyenne.

Cependant, cette explication mécanique ne saurait être retenue, au moins isolée. La vaso-dilatation rénale consécutive à l'énervation pédiculaire ne s'accompagne pas de la chute immédiate de pression qui devrait normalement s'ensuivre si l'hypertension était amenée par un seul obstacle physique (ISRAEL).

L'hypertension expérimentale ne semble pas dépendre

non plus des troubles de la dépuratation rénale. C'est un fait physiologique classique que la néphrectomie double n'est pas suivie d'hypertension durable. Il en est de même de la double ligature des artères rénales. Sans doute peut-on objecter à ces deux dernières catégories d'expériences leur brutalité, le choc qu'elles déterminent, les perturbations énormes qu'elles entraînent dans toute l'économie. Cependant, on ne saurait ne pas être frappé de l'absence complète de modifications tensionnelles durables que l'on observe dans ces cas.

L'hypertension que déterminent aussi régulièrement les diverses méthodes expérimentales qui s'inspirent de la technique de GOLDBLAT paraît bien être le fait de la sécrétion même du rein ischémié. Cette notion découle de toute une série d'expériences du plus haut intérêt.

Rappelons brièvement quelques faits déjà exposés précédemment : la compression permanente d'une seule artère rénale provoque habituellement une hypertension peu durable, de 2 à 6 semaines, la compression permanente bilatérale, une hypertension plus durable, mais qui peut s'abaisser à la longue par suite du rétablissement de la circulation collatérale; par contre, la compression unilatérale avec néphrectomie de l'autre côté est un des moyens les plus sûrs d'obtenir une hypertension permanente. Le développement de cette hypertension n'est entravée ni par l'énervation rénale, ni par la sur-rénalectomie. On sait par ailleurs que ni la néphrectomie double, ni la double ligature des artères rénales ne sont suivies d'hypertension. Force est donc de chercher dans le rein ischémié lui-même la cause de l'hypertension.

Un premier fait expérimental apporte aussitôt à cette hypothèse un sérieux appoint : l'ablation secondaire du rein ischémié est rapidement suivie du retour de la tension artérielle à un chiffre antérieur. Ce fait a été

noté par un grand nombre d'expérimentateurs; nous en retiendrons GOLDBLATT, HOUSSAY et ses collaborateurs, GOVAERTS, DICKER.

Ce rôle essentiel du rein ischémique a été mis en évidence, d'une façon particulièrement brillante, par HOUSSAY et ses collaborateurs FASCILOLO et TAQUINI, à l'aide des greffes de rein. Leur méthode consiste à greffer, au cou d'un animal normal, non hypertendu, les reins d'un autre animal, l'artère rénale étant greffée sur la carotide. La transplantation de reins ischémiques au cou d'un chien normal fut suivie, dans 10 cas sur 11, d'hypertension chez le receveur. La greffe, dans les mêmes conditions, de reins normaux, ne fut suivie d'une élévation tensionnelle que dans 3 cas sur 15.

Il est à noter que la greffe de rein normal ne provoquait pas davantage d'hypertension lorsque le rein avait été laissé de 30 à 45 minutes à la température de la salle d'opération, entre l'extirpation et la transplantation.

Si l'on greffe les deux reins d'un animal chez qui l'on avait déterminé une hypertension expérimentale par compression artérielle unilatérale, seul le rein ischémique provoque l'apparition d'hypertension chez le receveur, la greffe de rein sain n'est suivie d'aucune modification tensionnelle.

Il n'est pas sans intérêt de signaler que l'observation clinique humaine a pu permettre de confirmer, dans un certain nombre de cas, le rôle pathogénique d'un rein malade sur le développement et le maintien d'une hypertension artérielle. BUTLER d'une part, BARKER et WALTERS, de l'autre, ont rapporté trois cas d'hydronéphroses unilatérales compliquées d'hypertension : l'ablation du rein malade fut suivie, dans les trois cas, du retour de la tension artérielle à la normale. De même, l'hypertension peut se développer chez des sujets atteints de malformations de l'artère rénale : il se crée ainsi un véri-

table état d'ischémie rénale, très comparable à celui que détermine la méthode de GOLDBLATT, et de nombreuses observations attestent que l'extirpation de ce rein mal irrigué peut être suivie du retour à la normale de la tension artérielle (LEADBITTER et BURKELAND, BOYD et LEWIS).

DELLINGER, BARNEY et HOWARD SUBY ont rapporté les résultats de nombreuses néphrectomies pratiquées sur des malades atteints d'affections rénales unilatérales compliquées d'hypertension. 15 de leurs malades ont pu être suivis régulièrement de 1911 à 1939 : chez 10 d'entre eux, la tension artérielle, qui était tombée après l'intervention, s'est maintenue depuis à des chiffres normaux.

Pour rares qu'ils soient encore, ces résultats n'en sont pas moins du plus haut intérêt. Ils constituent une transposition chez l'homme des résultats obtenus chez l'animal par les méthodes expérimentales. Ils confirment l'importance, dans la genèse de l'hypertension, du tissu rénal malade. D'un point de vue pratique, ils montrent l'utilité de certaines néphrectomies précoces, avant que des lésions définitives des vaisseaux et du rein du côté opposé n'aient fixé l'hypertension. On sait, en effet, depuis les travaux de CASTAIGNE et RATHERY, que, du rein altéré, peuvent prendre naissance des substances toxiques pour le rein sain, et il est possible que le développement de ces néphrotoxines joue un rôle important dans l'installation de l'hypertension permanente.

Le rôle du rein sain dans l'apparition, le maintien ou la disparition de l'hypertension expérimentale a, d'ailleurs, frappé nombre d'expérimentateurs.

RODBARD et KATZ estiment que le développement de l'hypertension ischémique est fonction du rapport :

$$\frac{\text{quantité de rein normal}}{\text{quantité de rein ischémique}}$$

Le chien, chez qui l'on a pratiqué la compression permanente d'une seule artère rénale, fait une hypertension passagère, puis son chiffre tensionnel revient à la normale. L'ablation du deuxième rein est suivie d'une hypertension permanente. Le développement de la circulation collatérale du côté de la striction n'est donc probablement pas le seul facteur qui ait déterminé le retour de la tension artérielle à la normale. Le rein normal doit y avoir participé.

Cette notion ressort mieux de deux autres séries d'expériences que rapportent ces auteurs.

Sur un premier groupe d'animaux hypertendus par striction unilatérale, l'ablation du seul rein ischémique est suivie du retour de la tension artérielle à la normale en quelques heures (5 à 6 h.); le rein sain n'a pas été touché. La durée de cette brève période pendant laquelle la tension artérielle reste élevée correspond assez exactement à la durée de la poussée hypertensive d'origine nerveuse qui suit la néphrectomie chez des chiens à tension artérielle normale.

Sur un second groupe d'animaux, préparés de la même façon, les auteurs pratiquent d'abord une néphrectomie du côté sain. Puis, lorsque la tension artérielle s'est fixée à un nouveau chiffre, ils enlèvent le rein ischémique. L'abaissement tensionnel que l'on voit alors se produire est beaucoup plus lent que dans le cas précédent. Le retour de la tension artérielle à son chiffre normal demande cinq fois plus de temps que dans les expériences du premier groupe.

Les auteurs déduisent de leurs résultats que ce type d'hypertension expérimentale est lié à l'existence d'un intermédiaire chimique entre le rein et le système de régulation vaso-motrice et que cette « substance » chimique est normalement équilibrée, détruite, neutralisée ou simplement éliminée à un taux rapide en présence

de tissu rénal normal. Ainsi s'expliquerait l'impossibilité d'obtenir une hypertension durable par intervention unilatérale, tant que le rein sain assure son fonctionnement normal; et, d'autre part, la plus longue persistance de l'hypertension chez les animaux du deuxième groupe d'expérience chez qui l'on a pratiqué l'extirpation du rein sain avant celle du rein ischémique. Les auteurs concluent de leur travail que, tandis que la tension artérielle normale du chien est indépendante de l'action rénale, puisqu'elle n'est pas modifiée par une double néphrectomie, l'hypertension expérimentale ischémique, au contraire, dépend du rein dans sa genèse, sa persistance et sa disparition.

EXISTENCE DE « SUBSTANCES HYPERTENSIVES »

Cette idée d'un intermédiaire chimique — nécessaire pour expliquer l'apparition de l'hypertension ischémique — est d'une importance théorique et pratique absolument capitale. Aussi, nous semble-t-il indispensable, avant d'essayer de préciser la nature de cette substance, encore hypothétique, de rapporter toute une série d'expériences qui permettent d'en affirmer la réalité.

Sans doute, des travaux que nous avons déjà cités, l'hypothèse d'un intermédiaire chimique, d'une substance « pressive », se dégageait, pour ainsi dire, d'elle-même, de la carence des autres mécanismes invoqués. Mais elle ne reposait encore que sur des arguments indirects, négatifs, et dont on ne pouvait tirer aucune conclusion ferme. Ce sont des arguments positifs, que nous allons exposer maintenant.

HOUSSAY et ses collaborateurs se sont attachés, dans toute une série de travaux poursuivis depuis quatre ans, à démontrer l'existence de ces principes « presseurs » chez les animaux atteints d'hypertension ischémique. Nous avons vu comment, en greffant un rein ischémique au cou de chiens normaux, ils déterminent une hypertension chez le receveur. Cette expérience suggère évidemment la formation, aux dépens du rein ischémique, d'une substance hypertensive ou, au moins, favorisant l'hypertension. Les expériences suivantes confirment le bien-fondé de cette déduction.

Les auteurs déterminent la striction momentanée d'une artère rénale. Pendant que dure la striction, lorsque la tension artérielle atteint 20 de maxima, ils prélèvent du sang dans la veine rénale correspondante, à son aboutissement dans la veine cave. La veine cave a été préalablement ligaturée au-dessus et au-dessous et les veines surrénales ont été liées. La quantité de sang prélevé est de 50 cc. 3. Le sang est aussitôt citraté et additionné de solution de LOCKE. L'action du sang ainsi préparé est étudiée sur le système circulatoire isolé du crapaud, perfusé d'une solution de RINGER à laquelle on ajoute tantôt du plasma de chien hypertendu, tantôt du plasma de chien normal, prélevé dans les mêmes conditions. Tandis que l'addition de plasma normal n'a aucun effet sur le nombre des gouttes qui s'écoulent des vaisseaux perfusés en un temps donné, l'addition du plasma des animaux hypertendus est suivie immédiatement d'une réduction importante du nombre des gouttes, qui atteint en moyenne 63 %. Cette étude a porté sur le sang de 15 chiens hypertendus et les résultats ont été très proches d'un animal à l'autre. L'action vaso-constrictive du sang veineux rénal recueilli pendant que s'exerce la striction artérielle est donc manifeste. Cette action est tout à fait indépendante de l'insuffisance rénale : le sang

d'animaux néphrectomisés ne la produit pas. Elle est spécifique du sang veineux rénal et ne se retrouve pas avec le sang veineux des autres organes du même animal hypertendu.

TAQUINI est encore revenu sur la spécificité de cette action vaso-constrictive. Comparant le pouvoir vaso-constricteur du sang veineux rénal à celui du sang veineux des autres organes, chez le même animal hypertendu, il trouve au premier une action vaso-constrictive incomparablement plus intense. Il en déduit que le rein ischémié est le lieu principal ou unique de production de la substance vaso-constrictive — et qu'il en produit d'autant plus que la tension artérielle est plus élevée. La répétition de ses expériences sur le même sujet lui a permis d'observer que le rein ischémié verse continuellement cette substance vaso-constrictive dans la circulation, qu'il s'agit d'une sécrétion rénale et non d'une autolyse. Ce rein est, en effet, capable de fonctionner normalement des mois entiers, tout en continuant à produire ou à laisser passer la substance hypertensive.

Si l'ischémie est réglée de manière à ne laisser passer que 8 à 10 cc. 3 de sang à la minute, et que l'on recueille 100 cc. 3 de sang dans la veine rénale, ces 100 cc. 3 injectés dans la veine d'un chien normal amènent une élévation nette de la tension artérielle. L'injection, dans les mêmes conditions, du sang veineux d'un rein normal ne modifie pas la pression. De même, et ce point mérite d'être souligné, l'injection du sang prélevé dans la carotide ou tout autre territoire vasculaire, de l'animal hypertendu, n'est pas suivi d'élévation tensionnelle. Tout se passe comme si le principe presseur était rapidement neutralisé, ou, plus probablement, comme s'il n'en existait pas des quantités suffisantes dans la circulation générale pour que ses effets soient aussi nettement observés.

L'existence des substances hypertensives dans le sang

des chiens pendant la compression permanente des artères rénales avait été notée par GOVAERTS et DICKER, en 1936. Ces auteurs avaient réussi à déterminer des hypertensions chez des animaux normaux par injection d'extrait sec de sérum de chiens traités. Ils pensaient que la ou les substances hypertensives étaient formées dans le rein ischémique lui-même. Mais, l'année suivante, GOVAERTS revint sur ses résultats.

VERNEY et VOGT, utilisant diverses méthodes d'ischémie rénale, ont mis en évidence la présence, dans le rein ischémique isolé, perfusé par un système cœur-poumon, d'une substance douée de propriétés vaso-constrictives sur l'intestin. Ils pensent que l'hypertension s'explique probablement par la généralisation de ce phénomène.

La substance vaso-constrictive et hypertensive ainsi formée par le rein ischémique, ou à son dépens, passe dans le sang. GOLDBLATT a montré, en effet, que la ligature des deux veines rénales entrave la production de l'hypertension normalement obtenue par la compression bilatérale des artères rénales principales.

Cependant, si l'existence de cette substance hypertensive paraît bien probable, un certain nombre d'auteurs n'ont pu la mettre en évidence.

COLLIN et HOFFBAUER ont réalisé, en 1936, des transfusions sanguines de chiens atteints d'hypertension ischémique à des chiens normaux. Afin d'éliminer la cause d'erreur tenant à une trop grande dilution du principe presseur dans le sang du receveur, ils avaient choisi les donneurs parmi des chiens de grande taille, pesant de 20 à 30 kgs, tandis que les receveurs étaient de petits chiens de 4 à 5 kgs. Ils injectaient des quantités énormes de sang qui pouvaient atteindre jusqu'à 20 % du poids total du receveur. Malgré ces précautions, ils n'ont jamais observé d'élévation de la tension

artérielle chez les receveurs, même avec du sang prélevé dans la veine rénale.

PAGE, PRINZMETAL, FRIEDMANN et OPPENHEIMER n'ont pas eu de résultats plus probants.

HEYMANS et BOUCKAERT ont comparé le pouvoir presseur du sang de chiens à reins ischémiés et celui de chiens hypertendus par section des nerfs dépresseurs. Ils ont trouvé le sang des seconds plus actif que celui des premiers. Le taux des substances hypertensives du sang des chiens à reins ischémiés ne dépassait pas celui que l'on observe chez les animaux normaux.

WALSERLIN et M. YANOWITZ ont étudié l'effet du plasma de chiens hypertendus par ischémie rénale sur le tonus d'un segment artériel isolé. Comme les auteurs précédents, ils n'ont trouvé aucune différence entre le plasma des chiens hypertendus et celui de chiens normaux. Bien plus, chez un même chien, les propriétés vaso-constrictrices et hypertoniques du plasma furent trouvées les mêmes avant et après la striction rénale. Avec beaucoup de prudence, WALSERLIN et YANOWITZ font remarquer que leur expérience n'aurait eu de valeur que positive. Le fait qu'elle est négative ne leur permet pas d'infirmier catégoriquement l'existence de substances vaso-constrictrices au cours de l'hypertension expérimentale ischémique. Parmi les raisons qui peuvent expliquer leur échec, ils signalent : la quantité minime de sang qui servit à l'expérience, la présence dans le plasma d'un principe vaso-constricteur normal qui peut masquer les variations forcément légères dues à l'hypertension, le fait enfin que le sang avait été prélevé dans la circulation générale et non dans la veine rénale, comme dans les expériences de HOUSSAY.

Ces diverses raisons peuvent s'appliquer également aux autres recherches infructueuses que nous avons signa-

lées. Les expériences négatives sont intéressantes, certes : elles doivent inciter à la prudence dans l'interprétation des résultats, mais elles n'enlèvent rien de leur valeur aux expériences positives bien conduites.

La présence de substances pressives à un taux plus élevé que normalement dans le sang des chiens hypertendus par ischémie vient d'être tout récemment démontrée par SOLANDT, NASSIM et COWAN. Ces auteurs ont utilisé à nouveau le procédé des transfusions sanguines dont nous avons cité les échecs antérieurs. Mais ils n'ont obtenu de résultats qu'en établissant entre les animaux d'expérience des systèmes de circulation croisée, tels que la plus grande partie du sang d'un animal traverse le système circulatoire de l'autre en un court laps de temps. Une pompe régulatrice leur permettait de faire passer la même quantité de sang des deux côtés. La circulation était établie d'artère à veine fémorale dans chaque sens et la tension artérielle mesurée sur l'artère fémorale opposée.

Appliquant ce dispositif à une étude systématique de la question, SOLANDT, NASSIM et COWAN ont observé qu'entre deux chiens normaux, il ne se produisait pas de modification tensionnelle appréciable. Il en est de même entre deux chiens hypertendus, de même aussi entre un chien hypertendu et un chien normal. Par contre, l'établissement d'une circulation croisée entre un chien hypertendu et un chien qui a subi une double néphrectomie détermine régulièrement une élévation appréciable de la tension artérielle du receveur. Celle-ci, après une chute initiale variable d'intensité et toujours brève, souvent accompagnée de signes de *shock*, s'élève en moyenne de 4 à 5 cms de Hg. La présence de reins normaux chez l'animal receveur semble donc s'opposer à l'action des substances hypertensives développées au cours de l'hypertension expérimentale et c'est probable-

ment de ce facteur de « protection rénale » que relèvent les échecs rencontrés par d'autres chercheurs.

Ce rôle protecteur du rein sain a été noté par la plupart des auteurs. HOUSSAY, FASCILOLO et TAQUINI en reconnaissent l'importance. Outre les expériences que nous avons déjà rapportées — caractère éphémère de l'hypertension par ischémie unilatérale, transformation au contraire en hypertension définitive par néphrectomie de l'autre côté — ils ont observé que la greffe de rein ischémique détermine des hypertensions beaucoup plus élevées chez les récepteurs néphrectomisés. Une de leurs recherches démontre, d'une façon particulièrement nette, le rôle protecteur du rein normal : sur un animal chez qui l'on a déterminé une ischémie rénale unilatérale, le sang prélevé dans la veine rénale du côté normal a une action vaso-constrictive beaucoup moins marquée que le sang de l'artère rénale du même côté. Tout se passe comme si la « substance hypertensive et vaso-constrictive » que laisse passer le rein ischémique était détruite, équilibrée, neutralisée, ou éliminée par le rein normal.

De même les glandes vasculaires sanguines semblent influencer l'action du « principe presseur ». PAGE et SWEET ont bien étudié le rôle de l'hypophyse au cours de l'hypertension expérimentale type GOLDBLATT. Ils ont noté que, sur un animal hypophysectomisé, l'ischémie rénale entraîne toujours une hypertension, mais moins marquée et moins durable. Parallèlement, l'hypophysectomie sur un animal déjà atteint d'hypertension ischémique ramène la tension artérielle à un chiffre à peine plus élevé que la normale. PAGE et SWEET estiment que l'hypophysectomie agit, dans ces cas, d'une façon indirecte, en réduisant en quelque sorte l'aptitude des vaisseaux ou du système vaso-moteur à réagir aux stimuli des substances vaso-constrictrices rénales.

Nous nous sommes suffisamment étendus sur l'action des surrénales pour n'avoir pas à y revenir.

Enfin, le rôle de la thyroïde a été étudié par GLEAN et LASHER qui ne lui ont trouvé aucune influence sur le développement de l'hypertension expérimentale.

CHAPITRE IV

NATURE DE LA OU DES SUBSTANCES HYPERTENSIVES

De toute cette longue série de travaux expérimentaux que nous avons brièvement analysés, une conclusion se dégage, adoptée par la très grande majorité des auteurs : celle de l'origine humorale chimique de l'hypertension ischémique.

« Toutes les observations publiées sur l'hypertension expérimentale montrent qu'un mécanisme humoral, en partie d'origine rénale, en est la cause première. » (GOLDBLATT.)

Cette idée n'est pas nouvelle. Et, depuis longtemps, les médecins avaient pensé à l'origine humorale de l'hypertension humaine. Les preuves qu'ils en avaient données n'étaient pas cependant suffisamment fortes pour imposer cette conception. Et la théorie surrénalienne elle-même, hyperadréalinique, si logique au premier abord, avait été, après une période de grande vogue, à peu près complètement abandonnée. C'est que les données expérimentales, formelles, faciles à vérifier, faisaient défaut et que l'on ne pouvait rien conclure des hypertensions passagères produites chez l'animal, en tous points différentes de l'hypertension humaine.

Les méthodes expérimentales dont nous avons rap-

porté les résultats ont eu ce grand mérite de reproduire une hypertension chronique de longue durée, très comparable à celle que l'on observe en clinique humaine. Et les preuves abondent que cette hypertension est bien d'origine humorale, chimique. Cette acquisition est déjà, par elle seule, d'une importance considérable.

Un dernier point reste à élucider : la nature des ou de la « substance hypertensive ». C'est cette partie du problème qui reste encore la plus obscure, la plus débattue. C'est à l'éclairer, au moins partiellement, que vise notre travail. Mais il nous paraît indispensable, avant d'exposer les résultats de nos recherches en clinique, de résumer quelques-unes des théories en cours. Nous laisserons délibérément de côté dans cette étude les travaux sur l'adrénaline, la guanidine et la choline, dont le rôle, dans la genèse de l'hypertension permanente, semble pouvoir être écarté.

SUBSTANCES HYPERTENSIVES ET EXTRAITS DE REINS

Les substances hypertensives furent d'abord étudiées dans les extraits de reins.

TIGERSTEDT et BERGMANN, les premiers, en 1898, ont observé les effets hypertenseurs de ces extraits. Leurs recherches portaient sur des reins de lapins. La substance pressive qu'ils y découvrirent se trouve uniquement dans le cortex. Elle peut facilement être extraite des organes frais en solution saline, alcoolique, ou simplement dans l'eau froide. Elle est détruite par l'ébullition, non dialysable, et les auteurs en déduisirent qu'elle ne pouvait être un des sels normaux de l'urine. Ils lui

donnèrent le nom de « RÉNINE » et la regardèrent comme une sécrétion normale du rein passant dans la circulation sanguine. Cette rénine détermine chez l'animal des élévations tensionnelles de 25 à 30 mm. de Hg. Les petites quantités sont aussi actives que les doses plus importantes et chaque injection détermine le même effet que la première.

L'année suivante, LEWANDOWSKI, reprenant leurs expériences, obtient les mêmes effets hypertensifs passagers avec des injections de sang veineux ou artériel général. Comme les solutions salines pures n'ont aucun effet sur la tension artérielle, il en déduit l'existence, dans le sérum normal, de substances pressives et rejette l'idée d'une fonction hypertensive du rein. Ces résultats semblent avoir momentanément détourné les expérimentateurs de la voie ouverte par TIGERSTEDT et BERGMANN. Dans les années qui suivent, seuls LIVON, FIORI, VINCENT et SHEEN, SHARD, OLIVIER se sont intéressés à l'étude des extraits de rein et de leurs effets hypertensifs et leurs résultats furent des plus variables. PEARCE, en 1909, revint sur la question et montra que la divergence des résultats des auteurs précédents était due à ce qu'ils avaient travaillé sur des espèces animales différentes. Légèrement hypertenseurs chez le lapin, très nettement hypertenseurs chez le chat, les extraits de reins déterminent, au contraire, une chute tensionnelle franche chez le chien. Quant aux extraits humains, ils provoquent les mêmes effets qu'ils proviennent de reins néphrétiques ou de reins normaux. En conclusion, PEARCE se montre réservé aussi bien sur l'existence des substances pressives chez les sujets normaux que sur leur origine rénale.

Cependant, la théorie de TIGERSTEDT et BERGMANN n'était pas abandonnée. Elle fut reprise, il y a quelques années, aux Etats-Unis, à la faveur des travaux entrepris sur la genèse de l'hypertension expérimentale isché-

mique, et la « rénine » n'a cessé depuis d'y être l'objet de très nombreuses études que nous ne pouvons toutes citer.

PICKERING et PRINZMETAL ont, en tous points, confirmé les premiers résultats de TIGERSTEDT et BERGMANN. Leur méthode d'extraction, plus précise, leur permet d'éliminer les substances hypotensives que l'on trouve normalement dans le rein comme dans tous les organes et dont la présence explique, certainement, en partie, la divergence des résultats et des opinions des différents expérimentateurs. Leurs extraits, obtenus soit par précipitation alcoolique, soit en présence de globuline, sont doués de propriétés hypertensives constantes. Injectés au lapin non anesthésié, ils déterminent régulièrement une élévation tensionnelle lente : elle commence au bout de 10 à 15 secondes, atteint son maximum en 2 minutes puis la tension artérielle revient à son taux antérieur après 30 minutes. L'écart de tension artérielle, très appréciable, est habituellement de 30 à 50 mm. de Hg. Des extraits d'autres organes : cerveau, muscles, rate, foie, préparés avec la même méthode, n'ont aucun effet sur la tension artérielle. PRINZMETAL et PICKERING ont observé que l'anesthésie abolit ou diminue les effets hypertensifs de la rénine; ainsi s'expliquerait une partie des échecs des expérimentateurs.

GROSMAN, utilisant une méthode d'extraction très voisine, obtient de même, de la partie insoluble dans l'alcool, une solution douée d'un effet hypertensif net et prolongé; mais dont l'effet diminue aux injections successives. BEN FRIEDMANN, ABRAMSON et MARX obtiennent des résultats tout à fait comparables des extraits de cortex rénal, après élimination des substances dépressives qui y sont normalement contenues et qui sont solubles dans l'alcool.

WILLIAMS, HARRISSON et MASON ont pu isoler des

extraits de reins deux variétés de substances pressives :

— l'une, de nature protéique, dont l'action hypertensive est lente et assez prolongée et qu'ils rapprochent de la rénine;

— l'autre, qui ne se trouve pas dans les extraits frais en solution saline, qui n'apparaît que secondairement et qui, par ses propriétés chimiques, biologiques et pharmacodynamiques, s'identifie à la tyramine.

Ces substances pressives, que l'on peut extraire du rein normal, sont-elles augmentées dans l'hypertension? Peuvent-elles, ou l'une d'elles peut-elle être la substance chimique responsable de l'hypertension expérimentale?

HARRISON, BLALOK et MASON ont comparé les effets hypertensifs des extraits de reins normaux à ceux des reins ischémiques. Leurs expériences ont été réalisées sur le chien non anesthésié. Ils ont constaté que l'extrait de rein ischémique provoque une hypertension plus élevée, d'apparition plus rapide et de plus longue durée que l'extrait de reins normaux. Etudiant les extraits des deux reins du même animal, l'un normal, l'autre ischémique, ils ont observé que l'extrait de rein ischémique a un pouvoir hypertensif beaucoup plus élevé que celui du rein sain : l'élévation tensionnelle atteint 42 mm. dans le premier cas et 14 dans le second. Ils n'ont pu réaliser qu'un petit nombre d'essais avec les extraits de reins humains.

Quelques-unes de leurs expériences semblent démontrer cependant que les extraits de reins de sujets atteints d'hypertension en apparence essentielle, sont doués de propriétés hypertensives exagérées.

PRINZMETAL et FRIEDMANN ont étudié sur une plus grande échelle le pouvoir hypertenseur des extraits de reins humains. Leur travail a porté sur 32 sujets : 17 à tension artérielle normale, 15 hypertendus. Les reins

étaient prélevés à l'autopsie et les extraits obtenus par simple macération du tissu rénal dans une solution saline. Les essais ont porté sur le chien non anesthésié; l'extrait de rein était injecté par voie veineuse. Les extraits de reins de sujets à tension artérielle normale amènent une baisse immédiate de la tension artérielle du receveur, rapidement suivie d'une élévation tensionnelle de 12 mm. Hg en moyenne, se prolongeant un temps variable. Il est à noter que, dans deux cas, aucun effet hypertenseur ne fut observé; il s'agissait de deux sujets à tension artérielle basse, 9-6 et 8-6. Au contraire, les extraits de reins des sujets hypertendus provoquent la même chute tensionnelle initiale que ceux des sujets normaux, mais l'hypertension secondaire est plus élevée, atteignant en moyenne 28 mm. Hg, et plus durable. Il est intéressant de remarquer que, des 15 sujets hypertendus dont les reins furent ainsi étudiés, 9 étaient atteints cliniquement d'hypertension essentielle bénigne, 2 d'hypertension maligne, 2 de néphrite chronique hypertensive et les deux derniers de pyélonéphrite chronique. « Aucune corrélation ne fut observée entre l'effet hypertenseur d'un côté et le type et le degré de l'hypertension ou la valeur de la fonction rénale de l'autre. » Ces expériences tendent à prouver que le mécanisme pathogénique des différents types d'hypertension est identique et qu'il est logique d'incriminer à leur origine la même substance ou le même groupe de substances.

L'étude des extraits de reins semble donc devoir faciliter l'identification de la substance hypertensive. Cependant, cette étude n'a pas encore apporté de résultats définitifs. La vraie nature chimique de la « Rénine » n'est pas connue. Son rôle même est diversement interprété; des études les plus récentes de PAGE, KOHLSTEADT, HELMER, WAKERLIN, se dégagent cette notion que la rénine ne détermine pas l'hypertension par elle-même. Elle n'agit

qu'en présence d'une sorte de ferment, préformé dans le sérum, avec lequel elle forme une nouvelle substance : l'angiotonine. L'action de cette angiotonine elle-même s'épuise rapidement, limitée qu'elle est par une substance inhibitrice. Cette théorie est complexe et toutes les substances incriminées ne sont pas encore suffisamment connues pour qu'on puisse l'accepter intégralement. Elle a l'intérêt, cependant, de proposer au problème pathogénique de l'hypertension une nouvelle explication théorique : certaines hypertensions pourraient être dues à l'absence ou à la formation insuffisante de la substance inhibitrice.

Cette notion de ferment prenant part à la formation de la substance hypertensive ressort de même des travaux de MUNOZ, BRAUN-MENENDEZ, FASCIOLO et LELOIR. Ces auteurs ont trouvé dans le sang des chiens préparés selon la méthode de GOLDBLATT une substance hypertensive qu'ils dénomment « hypertensine ». La même substance peut être obtenue en plaçant du sérum ou la seule pseudo-globuline du sérum à 37° pendant quinze minutes en présence de rénine. Les auteurs pensent que cette « hypertensine » est libérée des pseudo-globuline du sérum par la rénine qui agirait comme une véritable enzyme protéolytique. Comme la précédente, cette interprétation demande de plus amples confirmations, mais, comme la précédente aussi, elle introduit une notion, qui n'est certes pas nouvelle, mais que les études sur la rénine avaient un peu fait oublier : c'est qu'il peut exister dans l'organisme des substances hypertensives formées, au moins en partie, en dehors du rein : tel nous semble être le cas de la tyramine.

LES SUBSTANCES HYPERTENSIVES DANS LES URINES

La découverte de substances hypertensives dans les urines remonte à ABELOUS et BARDIER, en 1908. Travaillant sur l'urine de sujets normaux, ils observèrent que le résidu obtenu par filtrage, après concentration de l'urine par évaporation au bain-marie à 100° est doué d'action hypertensive sur l'animal. Les tracés dont ils ont accompagné la publication de leur travail montrent une hypertension très nette de 7 à 9 mm. Hg en moyenne, moins brutale et plus durable que l'hypertension adrénalinique. Cette « uro-hypertensive » est soluble dans l'alcool et non dialysable. Bien qu'ils ne précisent pas exactement sa formule chimique, ABELOUS et BARDIER reconnaissent dans leur uro-hypertensine une amine complexe qu'ils situent entre la triméthylamine et l'amyamine dont elle diffère par une action beaucoup plus puissante.

Cette notion de la présence d'une substance hypertensive dans les urines a été reprise récemment par l'école allemande de VOLHARD. Son élève, BOHN a montré que les urines d'hypertendus pâles provoquent chez l'animal une élévation tensionnelle et attribue cette action à la tyramine. ENGER et ARNOLD, reprenant l'étude de la tyraminurie, n'ont pas confirmé les résultats de BOHN. La quantité de tyramine qu'ils ont dosée par la réaction au 1 - 2 nitrosonaphtol, leur a paru présenter de grandes variations chez les sujets normaux comme chez les malades. Cependant, ils ont noté un fait intéressant : c'est, au cours des néphrites chroniques hypertensives, la diminution de l'excrétion urinaire de la tyramine.

Un fait analogue avait été rapporté par ABELOUS et BARDIER; ces deux auteurs avaient remarqué que les urines des artério-scléreux hypertendus contenaient une quantité d'uro-hypertensine très inférieure à celle des sujets normaux. Le rapprochement de ces deux observations permet de supposer que la néphrite chronique hypertensive doit s'accompagner de rétention de tyramine dans l'organisme.

SUBSTANCES HYPERTENSIVES DANS LE SANG

De fait, les travaux d'HEINSEN et WOLFF d'une part, de notre maître le Professeur LœPER d'autre part, ont attiré l'attention sur l'augmentation du taux de la tyramine sanguine dans certaines variétés d'hypertension. Ce sont ces faits que nous allons maintenant étudier, après avoir rappelé, dans un premier chapitre, les caractéristiques principales de la tyramine.

CHAPITRE V

LA TYRAMINE

Sa nature. — Sa formation. — Ses propriétés physiologiques.

La tyramine est une basé aminée. C'est la para-oxyphényl-éthylamine. Elle se forme au dépens de la tyrosine.

Elle appartient au groupe des amines biologiques caractérisées par la présence d'un radical phényl.

Ses principaux caractères ont été très minutieusement étudiés dans la thèse de notre ami et collègue VIGNALOU à qui nous ferons, au cours de ce chapitre, de nombreux emprunts.

Elle cristallise en petites paillettes hexagonales qui fondent à 160°. Elle est soluble dans 95 parties d'eau à 15° et dans 10 parties d'alcool à chaud; elle est assez soluble dans l'alcool amylique, peu soluble dans l'éther et le chloroforme. Elle cristallise dans le xylène chaud. Son point d'ébullition est 161-163°.

Sa formule chimique en fait une substance très voisine de deux sympathicomimétiques bien connus : l'adrénaline et l'éphédrine.

Formation. — La tyramine fut obtenue, pour la pre-

mière fois, en 1885, par SCHMIDT et NASSE, en chauffant de la tyrosine.

EMERSON l'isola des produits d'antolyse du pancréas. LANGSTEIN, de la digestion peptique prolongée de l'albumine d'œuf. BARGER et WALPOLE découvrirent la tyramine parmi les substances formées au dépens de la viande putréfiée, dont ABELOUS et BARDIER venaient de montrer les propriétés hypertensives. Sa présence fut ensuite reconnue par BARGER et DALE dans l'ergot de seigle, par Van SLYKE et HART dans certains fromages, par DIXON et TAYLOR dans les extraits de placenta humain.

BARGER, le premier, l'a reproduite par synthèse.

Mais, en fait, la tyramine se forme au dépens de la tyrosine par le processus général de décarboxylation qui transforme les acides aminés, dépourvus de toxicité et indispensables à la vie, en bases aminées douées de propriétés toxiques redoutables.

Cette décarboxylation peut être un phénomène purement chimique et certains tissus semblent doués de cette propriété. Le plus souvent, il s'agit de décarboxylation bactérienne.

Origine de la tyramine. — Les sources de la tyramine dans l'organisme sont diverses. Certains aliments contiennent la tyramine préformée. Ce sont essentiellement les fromages, la caséine, plus accessoirement l'albumine d'œuf. WINTERSTEIN et KUNG ont pu extraire 1 gr. 37 de tyramine d'un kilog de fromage d'Emmenthal. L'absorption d'une ration normale de fromage ne représenterait donc que quelques milligrammes de tyramine. Nous verrons que cette dose ne provoque pas de réaction appréciable chez le sujet normal. La quantité de tyramine introduite dans l'organisme par ces aliments,

que l'on peut appeler, avec le Professeur LÆPER, « tyraminophores », est donc des plus minimes.

En fait, la source de beaucoup la plus importante de la tyramine est la tyrosine, elle-même introduite par voie alimentaire. Les aliments riches en tyrosine, que l'on peut appeler « tyraminogènes », sont aussi essentiellement les fromages. La tyrosine représente l'un des principaux acides aminés de la caséine. Mais elle se retrouve dans d'autres substances : graines de cucurbitacées, cochenille, mélasse de betterave. Elle existe aussi dans les protéines animales : chair musculaire, foie, pancréas.

Ainsi, la tyrosine est amenée à l'organisme par un grand nombre de substances protéiques. Il semble, en outre, que l'organisme soit capable d'en réaliser la synthèse.

EMBDEN et SCHMITZ ont pu obtenir de la tyrosine en perfusant un foie avec une solution d'acides α cétoniques — les mêmes acides que produit normalement la désamination hépatique de la tyrosine. Ce point est d'un grand intérêt théorique : il permet d'envisager la possibilité pour l'organisme de fabriquer certains des acides aminés indispensables à la vie.

Dans les conditions physiologiques normales, la tyrosine est libérée des protéides par la trypsine dans l'intestin et passe dans le sang. Ses transformations ultérieures sont complexes. Le siège principal en est le foie où la tyrosine subit normalement une désamination qui la transforme progressivement en acide α cétonique puis, par oxydations successives, en acides oxyphénylacétique, acide boxybutrique, acide diacétique et enfin CO_2 et H^{20} . Ce court aperçu du métabolisme de la tyrosine suffit à montrer que, normalement, elle ne forme pas de tyramine, ou elle n'en forme que des quantités très minimes.

Cependant, dans des conditions particulières, la formation de tyramine au dépens de la tyrosine peut deve-

nir beaucoup plus importante. Elle est essentiellement le fait de la décarboxylation bactérienne.

Cette décarboxylation est une réaction générale des acides aminés. Elle aboutit, par perte de leur fonction acide (CO_2) à la formation de bases aminées.

La décarboxylation bactérienne de la tyrosine est un fait connu depuis longtemps. Les premiers, BERTHELOT et BERTRAND, montrèrent qu'elle se produisait essentiellement dans l'intestin, sous l'influence des germes de la putréfaction, parmi lesquels ils individualisent le « bacille aminophilus intestinalis ».

KOESSLER et HANKE ont fait une étude systématique des germes susceptibles de transformer la tyrosine en tyramine. Leurs résultats ont montré que la plupart de ces germes appartiennent au groupe coli, Eberth et que leur activité décarboxylante s'exerce surtout en milieu acide, un Ph autour de 5 représente les conditions physiques optima.

LOEPER, DUCHON et LESURE ont apprécié, grâce à des méthodes spéciales de dosage, la quantité de tyramine formée par différentes espèces microbiennes sur un milieu rigoureusement dosé contenant :

1,78 0/00 d'albumine d'œuf;

1,50 0/00 de phosphate de potassium;

0,75 0/00 de sulfate de magnésium.

Dans ces conditions, la formation de la tyramine peut atteindre :

42 mmg. avec l'Eberth;

125 mmg. avec le bacille pyocyanique;

285 mmg. avec le bacille putrificus.

D'autres espèces microbiennes sont susceptibles d'amener la transformation de la tyrosine en tyramine. Tels sont le proteus vulgaris, le bacterium lactis aerogene.

Mais de tous les germes, c'est le *bacterium coli* qui est doué des propriétés décarboxylantes les plus nettes. SASAKI, faisant agir le *bacterium coli* sur des milieux riches en tyrosine, a montré que 70 % de la tyrosine pouvait être transformé en tyramine, si l'action bactérienne se poursuit pendant 40 jours. Il est vraisemblable que, dans le milieu intestinal, le *coli* est, de même, responsable de la formation de la plus grande partie de la tyramine.

Nous avons vu que la décarboxylation bactérienne ne se produit qu'en milieu acide. Le Professeur LOEPER a bien montré l'importance de cette acidité et la nécessité de s'opposer à son développement par l'alcalinisation du milieu intestinal d'une part, la réduction des hydrates de carbone d'autre part, dont l'acide lactique est un produit de désintégration normal.

La décarboxylation bactérienne est certainement la source la plus importante de la tyramine dans l'organisme. Elle n'est probablement pas la seule et de nombreux travaux récents ont montré la possibilité que possèdent certains tissus de former de la tyramine. SCHULER a noté cette propriété dans le tissu rénal. HOLTZ a repris ces expériences et abouti aux mêmes résultats : une solution de tyrosine mise en présence d'extraits rénaux donne naissance à une substance douée de propriétés hypertensives qui a tous les caractères de la tyramine.

La formation de la tyramine par le tissu rénal n'est pas liée à l'intégrité cellulaire, mais semble le fait d'un processus fermentatif. Le tissu rénal serait ainsi capable de former de grandes quantités de tyramine : 2 grs de rein ont permis d'obtenir en 12 heures 2 milligrammes de tyramine. Ces faits amènent à envisager l'existence dans le rein d'un ferment spécial, une « tyrosine décarboxylase ».

Cette propriété est assez particulière au tissu rénal :

ni le foie, ni le pancréas, contrairement à l'opinion d'HEINSEN, n'en sont dotés.

Il est important de noter, d'ailleurs, que la décarboxylation rénale de la tyrosine ne s'observe pas dans toutes les espèces animales. Si elle se retrouve chez le lapin et le cobayé, elle manque, par contre, chez le chien et le chat et ces faits expliquent probablement les divergences d'opinions à cet égard.

A cette notion de formation synthétique de la tyramine par des processus fermentatifs, dans lesquels le rein prend la plus grande part, les travaux de HOLTZ en ajoutent une autre, également intéressante pour le sujet qui nous occupe et qui a trait, non plus à la formation, mais à la destruction des bases aminées toxiques. Normalement, l'histamine et la tyramine sont détruites ou neutralisées dans l'organisme par deux ferments : l'histaminase et la tyraminase. Or, l'expérience a montré que les troubles circulatoires et la diminution d'apport d'oxygène au foie et au rein inhibent, au moins partiellement, l'action de l'histaminase, tandis qu'ils favorisent l'action des ferments producteurs d'histamine : il se réalise ainsi, dans ces conditions pathologiques, une véritable inondation de l'organisme par l'histamine.

Ces faits n'ont pas été suffisamment étudiés pour la tyramine. Mais l'analogie des réactions chimiques habituelles entre la tyramine et l'histamine, permet de supposer, avec beaucoup de vraisemblance, que les mêmes facteurs (réduction circulatoire et privation d'O) agissent de la même façon sur le métabolisme de la tyramine. Il est à peine besoin de souligner que les conditions ci-dessus citées — qui réalisent en fait une ischémie — sont précisément celles que permet d'obtenir expérimentalement la méthode de GOLDBLATT. Et si l'on accepte l'intervention du rein dans la synthèse de la tyramine chez l'homme, on est conduit à penser que la tyramine, for-

mée en excès par un rein insuffisamment vascularisé, peut être l'une des substances responsables de l'hypertension rénale. Mais ces faits demandent encore à être vérifiés et confirmés.

Les origines de la tyramine dans l'organisme sont donc multiples. Si l'on ne tient pas compte de la tyramine préformée dans certains aliments et dont le taux est toujours très minime, deux grands processus restent en présence qui, par l'intermédiaire d'une réaction chimique identique : la décarboxylation, amènent la transformation de la tyrosine en tyramine. Ce sont : la décarboxylation bactérienne d'une part, de beaucoup la plus importante, la décarboxylation tissulaire, surtout rénale, de l'autre, dont l'importance semble augmenter dans certaines conditions pathologiques.

METABOLISME DE LA TYRAMINE DANS L'ORGANISME ROLE DU FOIE ET DU REIN

La tyramine, dont la plus grande partie est formée dans l'intestin, est aussi en partie directement éliminée dans les matières fécales. Le reste passe dans la circulation porte et connaît une destinée variable. Une fraction s'élimine par la bile, une autre par l'urine, la dernière enfin, dont il est difficile d'apprécier exactement l'importance relative, est transformée par le foie qui amène sa désintégration par un double processus d'oxydation et de sulfo-conjugaison.

Ces transformations de la tyramine dans le foie ont été très étudiées par EWINS et LAIDLAW, BERNHEIM, PHILPOT et ses collaborateurs.

EWINS et LAIDLAW, en perfusant un foie isolé avec des solutions de tyramine, ont montré qu'après 2 heures de perfusion, le liquide injecté, qui produisait au début de l'expérience une élévation tensionnelle considérable, avait perdu tout effet hypertensif et que la majeure partie de la tyramine était transformée en acide p. hydroxy-phénylacétique.

BERNHEIM et PHILPOT ont précisé le mécanisme de cette transformation et montré qu'elle était le fait d'une oxydation qui peut revêtir différents types, suivant les conditions physiques du milieu et que l'on trouvera décrits dans la thèse de VIGNALOU. Ces travaux sur l'oxydation de la tyramine confirment l'existence d'une tyramine oxydase probablement identique à la tyraminase étudiée par HOLTZ et dont nous avons vu que l'activité pouvait être très influencée par les modifications de régime circulatoire du milieu.

Par ce processus d'oxydation, le foie élimine, sous forme de composés dépourvus de toxicité, la tyramine, base aminée toxique. Mais la fonction antitoxique du foie met en jeu des mécanismes chimiques multiples et il est très vraisemblable que l'un de ces mécanismes, la sulfo-conjugaison, participe à la neutralisation de la tyramine.

La sulfo-conjugaison est un processus général par l'intermédiaire duquel le foie neutralise certains produits normaux de la désintégration des protéines, et en particulier les phénol et l'indol.

La tyramine, on le sait, contient un groupe phénolique. Il est donc logique d'admettre qu'une combinaison tyramine-soufre puisse se réaliser. Cette combinaison n'a jamais été vérifiée *in vivo*. Mais les travaux expérimentaux de notre Maître LOEPER conduisent à l'envisager comme très vraisemblable.

J. PARROD a pu, en effet, réaliser expérimentalement

un acide tyramine-sulfurique où le radical SO_3H est fixé sur l'oxygène du groupe phénol de la tyramine.

Dans ce composé nouveau, la tyramine a perdu toutes ses propriétés hypertensives et sympathicomimétiques.

LOEPER, LEMAIRE et COTTET, J. LOEPER et PARROD ont montré que l'acide tyramine-sulfurique ne provoque plus ni hypertension, ni paralysie intestinale, qu'il n'élève pas la glycémie du lapin. Cependant, la tyramine n'y a point été altérée. Ce corps nouveau peut être dissocié par l'action de l'acide chlorhydrique. La solution ainsi obtenue, ramenée à un Ph normal par addition de soude, détermine chez l'animal les réactions caractéristiques de la tyramine.

Sans doute cette conception est-elle toute théorique à l'origine. Rien ne permet, en effet, d'affirmer l'existence d'acide tyramine-sulfurique *in vivo*.

Cependant, des arguments indirects de valeur plaident en faveur de la sulfo-conjugaison intra-hépatique de la tyramine.

Les uns sont d'ordre expérimental : sur des animaux préparés par des injections répétées d'hyposulfite de Na, chez qui l'on a déterminé ainsi une surthionisation, LOEPER, LEMAIRE, COTTET et VIGNALOU ont montré que l'injection de tyramine provoque une élévation de tension artérielle moins marquée que chez l'animal témoin. Il est difficile, ici, de ne pas faire intervenir la neutralisation partielle de la tyramine par les produits soufrés.

Les mêmes auteurs ont observé une augmentation du taux des sulfo-conjugués biliaires, après injection de tyramine dans la veine mésentérique : la sulfo-conjugaison paraît, ici, patente.

Les autres sont d'ordre clinique et thérapeutique. Nous avons observé, dans le service de notre Maître LOEPER, que le soufre et en particulier l'hyposulfite de Na, amé-

liore certains hypertendus à tyraminémie élevée, et que, chez ces malades, l'amélioration clinique marchait quelquefois de pair avec une baisse de la tyramine sanguine, d'une part, et une élévation des sulfo-conjugués urinaires d'autre part.

Aucun de ces arguments n'a de valeur formelle. Mais il n'est pas toujours aisé de ramener un ensemble de phénomènes physiologiques complexes à une formule simple et facilement vérifiable et si la sulfo-conjugaison de la tyramine n'est pas absolument démontrée, elle tire, cependant, du faisceau de preuves indirectes que nous avons citées, une très grande vraisemblance.

Pour important que soit le rôle du foie dans l'élimination de la tyramine, il n'est cependant pas exclusif. Le rein peut y intervenir et la réalité et l'importance de cette élimination rénale ressortent nettement des expériences suivantes de LOEPER et VIGNALOU. Ces auteurs ont observé que la ligature des uretères du lapin amène une élévation nette de la tyraminémie qui passe de 2 mmgr. 5 à 10 et 12 mmgr. De plus, l'injection intra-veineuse de 2 centigr. de tyramine élève le taux de la tyraminémie de façon plus marquée et plus durable sur l'animal aux uretères ligaturés que sur l'animal normal. On conçoit ainsi que l'imperméabilité rénale puisse être une cause importante de rétention de tyramine dans l'organisme.

PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES DE LA TYRAMINE

La tyramine, dont nous avons vu l'étroite parenté chimique avec l'adrénaline et l'éphédrine est, comme ces deux substances, douée de propriétés sympathicomimétiques.

Son action sur les fibres lisses, l'appareil respiratoire, les glandes et le métabolisme général a été très bien étudié dans la thèse de VIGNALOU. Elle est en général comparable à l'action de l'adrénaline, quoique moins intense et nous ne nous y étendrons pas davantage.

Nous insisterons par contre sur ses propriétés cardiovasculaires.

ACTION CIRCULATOIRE DE LA TYRAMINE

Elle est capitale dans l'étude du sujet qui nous intéresse et fut très bien décrite par les premiers expérimentateurs. Nous avons vu qu'ABELOUS et BARDIER, en 1909, ont observé les effets hypertensifs des extraits de viande putréfiée et que BARGER et WALPOLE, l'année suivante, rapportèrent ces propriétés hypertensives à la formation, à la faveur de la putréfaction, de 3 bases aminées principales : l'isoamylamine, la phényléthylamine et la para-oxyphényléthylamine qui, dérivée de la tyrosine, n'est autre que la tyramine. De même, BARGER et DALE ont montré que l'isoamylamine et la tyramine sont présentes dans les extraits aqueux de l'ergot et que la tyramine explique la majeure partie de leurs effets presseurs.

Le premier travail important sur l'action circulatoire de la tyramine est le mémoire de DALE et DIXON paru en 1909.

1° *Action cardiaque.* — DALE et DIXON, perfusant un cœur avec une solution de tyramine, ont observé une augmentation de la fréquence et de l'amplitude des contractions ventriculaires sans phase d'inhibition initiale. Cette action se prolonge quelque temps après l'élimination de la drogue,

Les mêmes effets sont notés après injection de tyramine dans la circulation générale, mais beaucoup moins intenses et précédés d'une courte phase d'inhibition que les auteurs attribuent à un réflexe vagal.

2° *Action sur la tension artérielle.* — La tyramine amène régulièrement, chez l'animal d'expérience, une élévation de la tension artérielle. Cette hypertension rappelle celle que l'on obtient par l'adrénaline. Mais elle est moins brutale, plus lente, plus étalée. Elle nécessite surtout des doses beaucoup plus considérables de tyramine puisque 1 mmgr. de tyramine provoque une hypertension moins élevée que 1/20° de mmgr. d'adrénaline.

3° *Action vasculaire périphérique.* — Etudiant l'effet de la tyramine sur les vaisseaux de l'oreille du chien, DALE et DIXON ont noté une vaso-constriction artériolaire et démontré ainsi l'importance de l'action périphérique de la tyramine dans les modifications tensionnelles qu'elle détermine.

DALE et DIXON concluent de leur étude que la tyramine semble agir comme un excitant du sympathique. Son action ne porte, en effet, que sur des éléments du sympathique. Mais elle reproduit moins nettement ses effets inhibiteurs que ses effets moteurs.

Ces constatations de DALE et DIXON ont été confirmées par la plupart des travaux ultérieurs.

HEWLETT a étudié les effets de la tyramine chez l'homme. Après injection sous-cutanée de quantités variant entre 40 et 70 mmgr., il a noté l'apparition, au bout de quelques minutes, d'une élévation tensionnelle portant surtout sur la maxima et durant de 20 à 30 minutes. Cette hypertension s'accompagne d'un ralentissement du pouls que DALE et DIXON ont attribué à l'excitation vagale secondaire à la poussée hypertensive. Parallèle-

ment, les bruits du cœur se renforcent et prennent une tonalité plus grave. L'enregistrement plétysmographique de l'avant-bras montre une augmentation de volume liée à la distension des artères par une quantité plus grande de sang lancée à chaque systole.

Enfin, le même auteur a précisé les modifications électrocardiographiques observées après injection de la tyramine : elles consistent essentiellement en une accentuation de l'onde T, plus rarement en l'apparition de quelques extra-systoles. Des résultats analogues ont été rapportés par ROTHBERGER et WINTERBERG, LEWIS et COTTAN.

HAMET a montré qu'à la dose de 1 à 5 cg. par kg. d'animal, la tyramine détermine une hypertension beaucoup plus durable que l'adrénaline, mais que son action s'épuise aux injections successives. Cette hypertension lui semble surtout d'origine vasculaire : elle s'accompagne, en effet, d'une très forte vaso-constriction périphérique.

BAEHR et PICK estiment, au contraire, que l'action tensionnelle est d'origine centrale.

Mais TAINTER a montré que la tyramine conserve son action sur des animaux privés de moelle et de cerveau. Bien plus, à l'inverse de ce qu'avaient observé DALE et DIXON, il a noté que la tyramine conserve son action hypertensive après paralysie des terminaisons sympathiques par les alcaloïdes de l'ergot, ce qui semble indiquer, dans certaines espèces animales, et en particulier, le chien, une action directe sur la fibre lisse.

ZIPF et GEBAUER aboutissent à des conclusions sensiblement analogues. La tyramine, pour eux, n'a pas une action purement sympathicotrope. Elle mérite d'être placée, à ce point de vue, entre l'adrénaline et l'éphédrine. Comme la première, elle peut agir par excitation du sympathique, comme la seconde, elle peut agir sur la mus-

culature lisse. L'injection de tyramine augmente le tonus des vaisseaux périphériques, accélère la circulation, renforce la contraction cardiaque.

NATURE DE L'HYPERTENSION TYRAMINIQUE

Ainsi l'hypertension tyraminique semble dépendre de plusieurs mécanismes. L'augmentation du débit cardiaque et de la force des contractions ventriculaires peut entrer en jeu. Mais le phénomène le plus important est la vaso-constriction périphérique qui peut relever elle-même de deux processus : une excitation des terminaisons sympathiques, d'une part, une action directe sur la musculature lisse de l'autre.

Nous avons vu les principaux caractères de cette hypertension tyraminique. Quelques travaux récents permettent d'en compléter la description.

MEYER et ECKERS, confirmant les résultats de HEWLETT, ont noté que la poussée hypertensive porte surtout sur la maxima, que la minima, par contre, est peu modifiée. L'hypertension tyraminique expérimentale serait ainsi très particulière, déterminant une augmentation notable de la pression différentielle.

H. ROBBERS est revenu sur le caractère passager de cette hypertension. Injectant la tyramine en perfusion lente à la dose de 0,05 mmgr. par kilogr. et par minute, ROBBERS a observé qu'après un temps variable, en moyenne $3/4$ d'heure, l'effet hypertenseur ne s'observe plus. La tension artérielle s'abaisse et reste basse, malgré la continuation de l'injection. LOEPER, LEMAIRE et COTTET ont fait des constatations sensiblement analogues.

Cette question, très importante par les applications à la

physiopathologie humaine qu'elle comporte, a été reprise et étudiée minutieusement par J. WOLF et K. LUDOLF. Ces deux auteurs, utilisant la technique de ROBBERS, ont obtenu les mêmes résultats que lui. Il leur est même arrivé d'observer des chutes de la tension artérielle au-dessous de son chiffre antérieur. L'effet passager de la tyramine dans ces cas leur semble dû aux trop fortes quantités administrées.

Ils estiment que la chute secondaire de la pression que l'on observe après ces élévations tensionnelles brusques et importantes, n'est pas seulement le fait de l'intervention d'un système régulateur de la tension artérielle, mais qu'elle dépend surtout des lésions cardiaques et vasculaires consécutives à ces perturbations brutales. DONNECKE a expliqué de la même façon l'impossibilité d'obtenir une hypertension durable par perfusion d'adrénaline.

Par contre, WOLF et LUDOLF ont obtenu des résultats entièrement différents avec des doses moindres de tyramine. Avec une dose de 0,002 mmgr. par kilogr. et par minute, la tension artérielle s'élève lentement. Partie de 104 mm., elle n'atteint, après 5 minutes, que 110. Mais son ascension se poursuit. Après 65 minutes, elle est à 134. Si l'on continue l'injection, la T. A. demeure désormais sans changement. On interrompt l'injection au bout de deux heures : la tension artérielle retombe lentement à 128. Vingt-cinq minutes plus tard, on reprend l'injection avec une solution plus concentrée (0,004 par kg-minute) la tension artérielle remonte en 10 minutes à 142. Elle s'y maintient encore un temps variable mais l'expérience peut difficilement être poursuivie plus de 2 h. 30, l'animal, en effet, meurt habituellement de paralysie respiratoire.

Des doses encore moindres de 0,0002 mmgr. ne sont pas complètement dépourvues d'action sur la tension arté-

rielle. Elles amènent une élévation légère de 6 à 8 mm. de Hg que l'on peut maintenir plus longtemps.

Ces expériences de WOLF et LUDOLF sont d'un intérêt capital. S'il est difficile, en effet, d'appliquer à la physiopathologie humaine, beaucoup de résultats obtenus par les études expérimentales, c'est que, très souvent, ces résultats ne font qu'exprimer les propriétés générales des substances étudiées, et ces résultats sont d'autant plus nets et schématiques que les doses employées ont été plus massives. La netteté des résultats est ainsi souvent obtenue sans tenir compte de la complexité des phénomènes organiques. L'étude des substances hypertensives illustre particulièrement bien cette difficulté où l'on se trouve fréquemment de rattacher les phénomènes observés chez l'homme aux résultats convaincants des travaux pharmaco-dynamiques. En se rapprochant autant que possible de ce qu'on peut supposer être des conditions habituelles chez l'homme, c'est-à-dire l'arrivée continue dans la circulation de quantités infimes de substance active, WOLF et LUDOLF ont pu constater un fait précis : c'est que la tyramine est susceptible de créer, à très petites doses, des hypertensions durables. Nous aurons à revenir sur ce point dont nous avons tenu, dès maintenant, à souligner la portée.

*Effet des drogues sur l'action circulatoire
de la tyramine*

D'après DALE et DIXON, la nicotine atténue l'effet hypertenseur de la tyramine et l'ergotoxine l'annule ou l'inverse. Nous avons vu que TAINTER nie ce dernier fait; chez le chien, la tyramine conserve son pouvoir hypertenseur malgré l'action des alcaloïdes de l'ergot.

Par contre, TAINTER et CHANG ont montré que la co-

caïne annule l'effet stimulant circulatoire de la tyramine alors qu'elle augmente celui de l'adrénaline.

L'adrénaline elle-même augmente l'effet constricteur de la tyramine.

*Variation des effets circulatoires de la tyramine
suivant les voies d'introduction*

Dès leur premier travail, DALE et DIXON ont bien souligné qu'à la différence de l'adrénaline, la tyramine reste active par voie sous-cutanée et même par voie digestive. DALE, expérimentant sur lui-même, absorba par la bouche 10 mmgr. de tyramine. Sa tension artérielle, qui était au départ de 116 mm. Hg passa au bout de 5 minutes à 124, puis à 136, à 149. Elle demeurait encore à 130 quatre-vingt-cinq minutes après l'absorption.

Ces résultats ont été contestés par CLARK. Faisant absorber à quatre individus sains des doses de tyramine variant entre 15 et 20 mmgr., il n'observe pratiquement pas de variations tensionnelles qui dépassent l'ordre de grandeur des variations physiologiques.

Cependant, l'expérimentation sur l'animal démontre, à l'évidence, que la tyramine peut être absorbée par la voie digestive sans perdre son action hypertensive.

COYLE et BOYD injectant de la tyramine dans le cœcum de chiens anesthésiés enregistrent une élévation tensionnelle plus durable que celle que détermine l'injection intraveineuse.

Cette réalité de l'action de la tyramine absorbée par voie digestive est d'un haut intérêt. On sait, en effet, que, chez l'homme, la plus grande partie de la tyramine est formée dans l'intestin par décarboxylation bactérienne de la tyrosine.

Par la voie sous-cutanée, la tyramine détermine des élévations tensionnelles très nettes, mais brèves. CLARK injectant des doses de 30 à 40 mmgr. a obtenu des ascensions de la maxima de 9 à 13 mm. de Hg durant de 15 à 20 minutes accompagnées de ralentissement du pouls, et d'un renforcement des bruits cardiaques.

Ces propriétés ont conduit quelques auteurs, HEWLETT, D. HOYT, à utiliser la tyramine dans la thérapeutique de certains troubles vaso-moteurs, hypotension, choc opératoire. Dans ce dernier cas, HEWLETT a obtenu, à plusieurs reprises, des améliorations rapides avec élévation tensionnelle considérable.

CHAPITRE VI

METHODES DE DOSAGE

Toutes les méthodes préconisées pour le dosage de substances aussi complexes que la tyramine comportent une certaine marge d'erreurs et leurs résultats numériques ne peuvent prétendre à une rigoureuse précision.

Les unes sont pondérales, telles la méthode de WINTERSTEIN où la tyramine est précipitée par l'acide phosphotungstique et celle de BARGER et WALPOLE qui utilisent l'extraction par l'alcool amylique.

La plupart sont colorimétriques. La méthode de HANKE et KÆSSLER utilise la réaction colorée que donnent divers phénols avec la solution alcaline d'acide p. diazo-benzène-sulfonique.

Celle de HEINSEN et WOLF est une modification de la technique de GERNGROSS, WOSS et HERFELD. Elle repose sur la propriété qu'ont la tyramine et des phénols voisins de former, en présence de NO^3H concentré, un composé coloré en rouge avec le 1-2 nitrosónaphtol.

Les techniques de MULLER, celle de SCHWARTZ et RIEGERT sont des améliorations de la précédente.

La méthode que nous avons utilisée pour nos dosages est celle que LESURE et THOMAS ont mise au point et utilisent couramment dans le laboratoire du Professeur LÆPER. Nous en exposerons brièvement la technique.

Technique de Loeper, Lesure et Thomas

Principe : la désalbumination du sérum ou liquide de ponction se fait par l'alcool-acétone, contenant en dissolution de l'acide phosphotungstique qui se combine aux bases recherchées avec formation de phosphotungstates d'histamine et de tyramine solubles.

Le faible point d'ébullition de ce mélange (55 à 60°) permet une *légère* hydrolyse acide, sans entraîner une rupture ou une désintégration trop profonde de l'édifice protidique; les complexes se trouvent ainsi dissociés et il y a mise en liberté des substances recherchées.

Le liquide solvant dans lequel on aura déplacé les phosphotungstates par la soude alcoolique, sera évaporé et l'on emploiera comme liquide extractif l'*éther* éthylique qui dissout la tyramine (indice de tyramine) et laisse l'histamine.

Pour les dosages, on emploie le réactif de Folin modifié pour la tyramine. Le titrage colorimétrique est effectué par rapport à un étalon connu.

Technique. — Dans un ballon muni d'un réfrigérant à reflux, on introduit 20 cc. de sérum, 100 cc. d'un réactif (A.I.P.). Le réactif A. I. P. s'obtient en mélangeant, à parties égales, de l'acétone et de l'alcool isopropylique; dans 100 cc. de ce mélange, on fait dissoudre 0 gr. 50 d'acide phosphotungstique et on ajoute 2 cc. HCl/N.

Après une légère agitation, le ballon est mis au bain-marie (sans que l'eau bouillante touche le fond du ballon) et on laisse deux à trois minutes dès que l'acétone a commencé à distiller. On laisse refroidir.

Le mélange froid est filtré à la trompe et passe facilement; on lave le précipité avec 10 ou 15 cc. d'alcool-acétone.

Le filtrat total obtenu est distillé à faible température, et quand il ne reste plus que 5 cc. de résidu aqueux (apporté par l'eau du sérum), on termine l'évaporation au bain-marie ou à l'étuve au-dessous de 100°, très lentement, et l'on déplace les phosphotungstates par quelques centimètres cubes de NaOH/N alcoolique jusqu'à réaction alcaline. On termine la dessiccation complètement.

Le résidu est introduit dans une cartouche avec du sable et du sulfate de soude anhydre dans un micro-Kumagava et l'on procède à l'extraction pendant quelques heures à l'éther.

L'éther distillé laisse un résidu qui est repris par quelques centimètres cubes d'eau chaude, légèrement acidulée par HCl (5 cc. max.).

Le titrage de la tyramine ou plutôt de l'indice de tyramine, est effectué colorimétriquement par le réactif phosphomolybdotungstique dont la formule est la suivante :

Tungstate de sodium	6,6
Molybdate de sodium	4,8
Eau distillée	15
Pyrophosphate de sodium	26
Eau distillée	50
HCl off.	25

mélange que l'on soumet à l'ébullition pendant 6 heures dans un appareil à reflux et dont on parfait le volume à 200 cc.

On opère le titrage comme il suit :

Solution à doser (liquide déféqué, sérum par exemple)	5 cc.
Réactif	0 cc. 5
Solution CO_3Na^2 (saturée) ..	15 cc.

pour un étalon de 0 mgr. 1 par centimètre cube, l'étalon étant constitué par une solution de chlorhydrate de tyramine.

Comme toutes les méthodes de chimie fine, appliquées à la médecine, cette méthode est passible de critiques.

On peut reprocher aux multiples manipulations qu'elle nécessite, de donner naissance ou de libérer des substances qui n'existent pas normalement à l'état libre — ou, au contraire, de détruire ou de modifier une partie des substances à doser.

En fait, l'expérimentation sur l'animal a permis de vérifier que ces craintes ne sont pas fondées. Si l'on introduit dans la circulation d'un lapin une quantité déterminée de tyramine et que l'on prélève, quelques secondes plus tard, du sang pour un dosage, on trouve dans l'échantillon prélevé une quantité de tyramine sensiblement équivalente à ce que les calculs avaient permis de prévoir.

La méthode est passible d'un autre reproche aussi général. C'est une méthode colorimétrique appliquée à un dosage biologique et l'on ne peut en attendre une précision absolue.

Il est probable que certaines phénylamines très voisines sont englobées dans la réaction. Ces phénylamines sont très proches de la tyramine par leur action physiologique. Aussi leur présence n'introduit-elle qu'une cause d'erreur d'importance minime. La réaction, en fait, permet « d'évaluer le taux de certaines phénylamines du sang » (LÉPER) et pour plus de commodité les rapporte à un indice commun : c'est ce que nous appellerons, au cours de notre étude, l'indice tyramine.

Ainsi comprise, cette méthode a pour elle l'avantage d'une simplicité relative.

Il ne faut pas oublier que c'est une méthode essentiel-

lement adaptée aux besoins de la clinique. Son but n'est pas tellement de fixer des taux absolus que de permettre de comparer les résultats obtenus chez le même malade et d'un malade à l'autre. Les très nombreux dosages auxquels a procédé notre Maître le Professeur Lœper permettent ces comparaisons. Elles sont, par elles-mêmes, d'un très grand intérêt.

LA TYRAMINEMIE NORMALE ET PATHOLOGIQUE

LA TYRAMINEMIE NORMALE

Elle a été peu étudiée. Les auteurs allemands qui ont été parmi les premiers à montrer l'intérêt de la tyramine dans la pathogénie de l'hypertension des néphrites considèrent dans l'ensemble que les taux de tyramine dans le sang sont si faibles, même au cours des états hypertensifs, qu'ils ne permettent pas de dosage quantitatif.

HEINSEN et WOLF utilisent, pour mettre en évidence la tyramine, la réaction de GERNGROSS au 1-2 nitroso-naphtol, réaction d'une extrême sensibilité, puisqu'elle est encore positive en présence d'une solution au $1/10^6$ de tyramine.

Malgré cette sensibilité, les auteurs trouvent la réaction négative dans le sérum des sujets normaux. La positivité de la réaction leur permet d'affirmer une élévation de la tyraminémie. Il n'y aurait donc pas pour eux de tyraminémie normale, ou la tyramine ne serait présente dans le sang qu'à des taux tellement faibles que les réactions les plus sensibles ne pourraient les mettre en évidence.

WOLF et LUDOLF arrivent à des conclusions un peu

différentes. Les taux de tyramine sanguine, dosés par les méthodes les plus fines, seraient pour eux de l'ordre du dixième de milligramme par litre. Ces taux restent évidemment extrêmement faibles. Ils entrent, cependant, dans un ordre mesurable.

Notre Maître LÆPER s'est attaché à la mesure de la tyraminémie normale.

Utilisant la méthode de dosage que nous avons décrite, LÆPER a pu chiffrer à 2 milligr. environ par litre le taux de la tyraminémie normale. Ces chiffres sont évidemment sujets à de faibles variations et l'on peut considérer que la tyraminémie ne devient vraiment pathologique qu'au delà de 3 milligrammes.

TYRAMINEMIE PATHOLOGIQUE

Des très nombreux dosages qui ont été pratiqués dans le service du Professeur LÆPER, il ressort que la tyraminémie s'élève essentiellement dans trois groupes d'affections :

- les pneumopathies;
- les hépatites;
- les néphrites.

L'étude de l'aminémie des pneumopathies a fait l'objet de la thèse de notre collègue HERRENSCHMIDT. La tyramide peut être élevée, aussi bien au cours des tuberculoses ulcéro-caséuses sévères que des suppurations broncho-pulmonaires ou des néoplasies pulmonaires.

Son étude est plus intéressante au cours des hépatites. De la thèse très documentée que VIGNALOU a consacré à ce sujet, se dégagent les conclusions suivantes. Le taux de la tyraminémie est constamment élevé au cours des affections hépatiques. Modérément augmenté dans la plupart des hépatites bénignes, où il oscille entre 3 et 6 mgr.,

il atteint des chiffres plus élevés au cours des hépatites graves où il dépasse dans la règle 5 mmgr. L'étude de l'index tyramine a donc, avant tout, un intérêt pronostic et c'est de la répétition des dosages que l'on tire les renseignements les plus utiles. La valeur de ces dosages successifs est particulièrement nette au cours des cirrhoses graves où l'accroissement de la tyraminémie est assez parallèle à l'aggravation clinique. « L'augmentation progressive de la tyraminémie est un des tests de gravité « les plus sûrs des hépatites chroniques » (VIGNALOU). VIGNALOU s'est, de plus, attaché à montrer le rôle de la tyramine dans la genèse des téléangiectasies si fréquentes chez les hépatiques.

L'étude de la tyraminémie au cours des néphrites chroniques hypertensives fait l'objet essentiel de notre travail.

Les conclusions qu'il nous semble logique d'en tirer découlent en partie des observations que nous allons maintenant résumer.

OBSERVATIONS

Ces observations ont toutes été prises dans le service de notre Maître LÆPER, à l'hôpital Saint-Antoine. Elles concernent différents types d'affections rénales qui toutes sont compliquées d'hypertension. Les dosages de tyramine ont été effectués selon la méthode de LÆPER, LESURE et THOMAS. Les tensions artérielles ont été prises au VAQUEZ.

PREMIER GROUPE D'OBSERVATIONS

NEPHRITES CHRONIQUES AZOTEMIQUES ET HYPERTENSIVES

Obs. I. — Mme Jac... M., n° 330.

Cette malade, âgée de 61 ans, entre dans le service le 25 mars 1940. Très bien portante jusqu'à l'année dernière, elle commence à éprouver en mai 1939 une série de petits troubles : céphalée, crampes, bourdonnements d'oreilles, qui l'amènèrent à consulter. Sa tension artérielle était alors à 18-10, son urée sanguine déjà très élevée à 1 gr. 40. Brusquement, le 24 mars 1940, elle est prise, dans la rue, d'une amaurose totale. C'est alors qu'on l'amène à l'hôpital.

Les troubles oculaires s'amendent rapidement. La tension artérielle est à 16-9. La malade est pâle, amaigrie. L'examen clinique général ne décèle aucun signe pathologique notable.

Les urines sont abondantes, très claires; elles ne contiennent ni albumine, ni cylindres.

L'urée sanguine est à 1,78.

La réserve alcaline à 52 volumes.

La numération globulaire montre une anémie relative avec 3.580.000 globules rouges.

L'index tyramine = 9,2 le 12 avril 1940.

La malade quitte l'hôpital le 9 juin. Elle est améliorée au point de vue fonctionnel, mais la tension artérielle ne s'est pas modifiée et son urée sanguine est encore à 1 gr. 40.

Obs. II. — Mme Duc..., n° 405.

Cette malade, âgée de 62 ans, entre dans le service le 1^{er} avril 1939. Elle se sait atteinte d'hypertension artérielle depuis une dizaine d'années. Son hospitalisation actuelle est motivée par l'accentuation de ses troubles cardio-vasculaires.

La tension artérielle à l'entrée est à 21-10. Elle se maintiendra durant tout son séjour à des chiffres voisins : 23-11 le 5 avril 1939, 20-10 le 25 avril 1939.

L'urée sanguine, qui est à 0,54 le 4 avril 1939, s'abaisse à 0,45 le 23.

L'index tyramine = 6,5 le 27 avril 1939.

La malade, améliorée, sort le 29 avril 1939, mais elle entre à nouveau le 9 juin 1940 pour des crises de dyspnée nocturne. Sa tension artérielle est alors à 20-12. Elle est mise au traitement soufré : injection quotidienne d'un gramme d'hyposulfite de soude intraveineux. Après une semaine de traitement, la tension artérielle est à 17-10, l'index tyramine est tombé à 3,5. La malade quitte l'hôpital le 17 juin 1940.

Obs. III. — Mme Agi..., n° 665.

Cette malade, âgée de 52 ans, entre dans le service le 30 mai 1938, parce qu'elle se plaint depuis quelques semaines d'une dyspnée très gênante, diurne et nocturne. Bien portante jusqu'en 1936, elle commence à présenter à cette époque des vertiges, des éblouissements, des crampes. La dyspnée apparut ensuite.

A l'âge de 24 ans, cette malade a eu un chancre syphilitique. Elle fut soignée pendant trois mois et depuis n'a jamais repris de traitement antispécifique.

A son entrée à l'hôpital, elle présente une dyspnée vive,

exagérée par le moindre effort. Elle se plaint, en outre, d'une céphalée diffuse et d'une baisse progressive de l'acuité visuelle.

On se trouve, à l'examen, en présence d'une malade pâle, amaigrie. Son cœur est rapide, régulier. On y perçoit, à l'auscultation, un bruit de galop, un double souffle de la base, un souffle systolique de la pointe. Les membres inférieurs sont le siège d'un volumineux œdème blanc, mou, apparu il y a six mois.

Aucun signe clinique de spécificité viscérale ni nerveuse.

La tension artérielle est à 28-16.

Les urines sont claires; elles contiennent de l'albumine dont la quantité varie de 1 à 2 gr. et quelques cylindres granuleux.

L'urée du sang oscille de 0,48 à 0,75.

Le B.-W. du sang est positif.

Index tyramine = 6,3.

Le 11 juillet la tension artérielle est toujours à 26-15, l'urée sanguine à 0,70, mais la constante d'Ambard, très élevée à 0,20, et l'élimination très basse de la phénolphtaléine, moins de 10 %, témoignent d'un fonctionnement rénal très défectueux.

Pendant le mois d'août, la malade est traitée par des injections intra-musculaires de thiophène. La tension artérielle s'abaisse à 21-13; malgré cette amélioration, la tension artérielle se relève à 27-13 au cours du mois de septembre, tandis que les crises de dyspnée réapparaissent. Par le traitement, la tension artérielle retombe à 21-13 et la malade sort sur sa demande.

Deux nouveaux dosages de tyramine ont été pratiqués pendant son séjour. Ils montrent bien que, malgré l'amélioration apparente, le trouble humoral profond demeure inchangé et même s'accroît.

L'index tyramine est, en effet, à 8,4 le 2 juin. Le 21 septembre, l'index tyramine s'est encore élevé : il est à 9,7.

Le fond d'œil a été examiné à deux reprises; les deux examens ont montré une rétinite brightique bilatérale.

Obs. IV. — Pab..., n° 888.

Ce malade, âgé de 42 ans, entré dans le service en plein coma urémique. Sa tension artérielle est à 21-13. Son urée sanguine à 3 gr. 20. Son index tyramine à 10 mmgr. Il meurt le lendemain de son arrivée.

Obs. V. — M. Gay..., n° 248.

Ce malade, âgé de 64 ans, entre dans le service le 24 février 1939 pour dyspnée et œdème des membres inférieurs. Il y a dix ans qu'il se sait atteint de néphrite avec hypertension; sa tension artérielle se maintient depuis 1929 autour de 24-11.

Il se présente, à l'examen, comme un cardio-rénal typique. Sa tension artérielle est à 23-10. Ses urines, pâles, abondantes, contiennent de 2 gr. à 2 gr. 50 d'albumine par litre; on y trouve quelques cylindres granuleux.

L'urée sanguine est à 0,91 le 25 février 1939. Elle s'élève à 2 gr. 16 le 6 juin, puis à 2 gr. 37 le 8.

L'index tyramine = 7,2 le 27 avril 1929.

L'examen du fond d'œil montre un aspect typique de neuro-rétinite hypertensive avec œdème papillaire bilatéral, hémorragies rétinienues.

L'évolution s'aggrave progressivement. Rapidement les manifestations cardio-respiratoires dominent la scène clinique : asthme cardiaque, crises répétées d'œdème pulmonaire subaigu. Un épanchement pleural bilatéral se constitue et le malade meurt dans un tableau de grande insuffisance ventriculaire gauche.

Obs. VI. — Mme Uler...

Cette malade, âgée de 58 ans, est hospitalisée le 15 février 1939 pour des vertiges avec baisse de l'acuité visuelle. Sa tension artérielle est à 29-9.

Les urines contiennent de l'albumine et des cylindres.

L'index tyramine = 6,8.

Elle sort quelques jours plus tard sur sa demande.

Obs. VII. — M. Chu...

Agé de 50 ans, le malade, Chinois, entre dans le service le 7 mars 1939 dans un état subcomateux. L'interrogatoire, très difficile, apprend cependant que le début des troubles remonte à quatre mois environ, mais il est impossible d'obtenir de plus amples renseignements.

A l'examen, le malade repose dans un état de torpeur accentuée, entrecoupé de gémissements. Sa respiration est saccadée, avec un rythme de Cheynes Stockes. Le faciès est bouffi, les paupières œdématisées, les jambes sont le siège d'un œdème marqué. On constate, en outre, une gingivorragie et un signe du lacet très positif. Le temps de coagulation est un peu allongé : 18'30; le temps de saignement de même : 7 minutes.

La tension artérielle est à 17-9. Mais ces chiffres, qui semblent normaux, indiquent en réalité une hypertension chez un sujet de race jaune dont la tension artérielle est normalement moins élevée que chez les Occidentaux.

Le reste de l'examen clinique ne décèle aucune particularité notable.

L'urée sanguine, qui était à 2,70 le 28 février 1939, quelques jours avant l'hospitalisation du malade, atteint le 8 mars 4,32.

Les urines sont rares, de coloration normale. Elles contiennent de 2 à 3 d'albumine, des cylindres granuleux, des hématies.

La réserve alcaline est basse à 27,2.

Les chlorures du sang normaux : 3,90 et 1,84.

L'index tyramine est très élevé, à 17.

L'état du malade s'aggrave rapidement et le 12 mars il meurt dans le coma urémique.

A l'autopsie, les reins sont petits, scléreux, granuleux. Histologiquement, les lésions portent sur tous les éléments : glomérules, artérioles, tubes, tissu interstitiel. Les pyramides sont de même atteintes. Les surrénales sont grosses.

Obs. VIII. — M. Ker..., n° 654.

Ce malade, âgé de 67 ans, est amené dans le service le 5 juin 1939 parce qu'il est tombé dans la rue.

On apprend à l'interrogatoire que depuis quelques mois

il est sujet à des vertiges de plus en plus intenses. L'étude de ses antécédents éloignés ne révèle rien de très notable : il n'a pas eu la scarlatine, il n'était pas particulièrement sujet aux angines, il n'a jamais eu d'albumine dans les urines.

A l'examen, on se trouve en présence d'un sujet pâle, très amaigri, souffrant d'une céphalée vive et permanente. Sa tension artérielle est à 27-12. Le cœur est rapide; on y découvre à l'auscultation un bruit de galop.

Les reste de l'examen viscéral, l'examen neurologique ne décèlent rien d'anormal.

Les urines sont pâles, abondantes (2 à 3 l.); elles ne contiennent ni albumine, ni cylindres.

L'urée sanguine oscille autour de 1 gr. 20.

L'index tyramine est à 12,5 le 8 juin 1939.

Un examen labyrinthique ne décèle aucune cause locale aux vertiges.

Un examen du fond d'œil montre une rétinite brightique bilatérale avec exsudats et hémorragies péripapillaires.

Huit jours après l'entrée du malade dans le service, malgré le repos et les antispasmodiques, la tension artérielle est toujours à 24,5-10 et les vertiges sont aussi pénibles, souvent accompagnés de vomissements. On entreprend alors un traitement par l'hypoulfite de soude intraveineux, à la dose de 1 gr. par jour. Dix jours après le début de ce traitement, la tension artérielle s'est abaissée à 20,5-8. Les troubles fonctionnels sont très atténués. Malgré la poursuite du traitement, la tension artérielle se relève légèrement, atteint à nouveau 22-13, mais les troubles fonctionnels restent améliorés. Le malade quitte le service le 29 juillet 1939. Il y revient un an après, le 31 juillet 1940, non plus pour des vertiges, mais pour une dyspnée permanente. Sa tension artérielle s'est peu modifiée. Elle est à 24-13. On reprend le traitement par l'hyposulfite et l'on obtient une nouvelle chute de la tension artérielle à 20-10, qui se maintient plusieurs mois.

L'index tyramine reste élevé, un peu moins qu'au premier examen. Il est à 8,5 le 10 octobre 1940.

Le malade, amélioré, quitte le service le 1^{er} novembre 1940.

Obs. IX. — M. Lag..., n° 1.017.

Ce malade, âgé de 53 ans, est entré dans le service le 21 octobre 1940 pour des douleurs épigastriques avec vomissements. Depuis plusieurs mois, il se plaignait de céphalées, de troubles visuels, d'une asthénie croissante.

L'étude de ses antécédents apprend qu'il a contracté la syphilis en 1917 et qu'il a été très insuffisamment traité.

A l'examen, on se trouve en présence d'un malade obnubilé, pâle. Ses artères sont dures, flexueuses. Sa tension artérielle = 25-12. L'auscultation du cœur décèle un bruit de galop.

Les urines contiennent de 1 à 2 gr. d'albumine. Pas de cylindres. L'urée sanguine est à 0,91 le 21 octobre.

Le B.-W. du sang est négatif.

Le reste de l'examen clinique, neurologique, papillaire, n'apporte aucun renseignement intéressant.

L'examen du fond d'œil montre un aspect caractéristique de neuro-rétinite hypertensive.

Le 18 novembre 1940, la tension artérielle reste élevée à 25-13, l'index tyramine = 9 milligr.

Le malade meurt subitement le 23 novembre; on n'a pu faire son autopsie.

DEUXIEME GROUPE

NEPHRITES AVEC HYPERTENSION « D'EVOLUTION GRAVE OU MALIGNE »

C'est à dessein que nous employons, après RISER, cette dénomination un peu vague d'hypertension « grave ou maligne ». Il ne nous a pas semblé, en effet, qu'aucune des observations rapportées ci-dessous pût rentrer dans le cadre de l'hypertension pâle, de la néphroangiosclérose maligne de VOLHARD. Quelques traits nous ont cependant

paru suffisamment caractéristiques pour isoler ces observations en un groupe spécial : ce sont essentiellement le jeune âge des malades, le caractère rapidement sévère de l'hypertension, son taux élevé, l'évolution souvent mortelle.

Obs. I. — M. Poi...

Ce malade, âgé de 28 ans, entre dans le service le 21 janvier 1938 pour une hémorragie persistante et abondante après une avulsion dentaire. Il se sentait fatigué depuis quelques mois et souffrait de céphalées vives. Lors de son service militaire, il avait été réformé pour albuminurie. Il n'a jamais eu l'occasion de faire examiner ses urines depuis.

On ne relève dans ses antécédents ni scarlatine, ni syphilis. Il n'est pas particulièrement sujet aux infections rhino-pharyngées.

A l'examen, on se trouve en présence d'un sujet pâle, fatigué. Le visage est un peu bouffi, les malléoles très légèrement œdématisées.

La tension artérielle est à 24-15. Le cœur est rapide, régulier. On perçoit à l'auscultation un bruit de galop, unclamgor du second bruit.

Les urines, pâles, contiennent de l'albumine (0,50 à 2 gr.).
L'urée sanguine = 1,86.

Les chlorures du sang = 2,63 et 1,80.

Les albumines du sang = 58 sérine et 31 globuline = 1,85.

L'index tyramine = 9,4 le 20 janvier et 15,8 le 19 février.

Le malade, un peu amélioré, sort le 21 février 1939. Il revient quelques jours plus tard, le 7 mars, pour des troubles visuels : amblyopie, amaurose passagère, survenus très brusquement et accompagnés d'une recrudescence des céphalées.

La tension artérielle se maintient autour de 23-14, 22-13.

L'urée sanguine passe de 1,80 à 2,75.

La réserve alcaline est normale = 57.

La numération globulaire montre une anémie à 3.020.000 globules rouges.

Dans les urines, on trouve, outre l'albumine, des hématies et des cylindres granuleux.

L'index tyramine demeure très élevé : 14 le 16 mars 1938. L'examen des yeux a montré le 26 mars un œdème papillaire bilatéral plus marqué à gauche, des hémorragies rétinienues anciennes, peu d'exsudats, une pression rétinienne normale.

Le malade sort, à nouveau, sur sa demande, le 19 avril 1938.

Obs. II. — Mme Duh..., n° 673.

Cette malade, âgée de 42 ans, est admise dans le service le 31 mai 1940 avec tous les signes d'une hémorragie méningée. Sa tension artérielle est à 25 1/2-15. Elle a de l'albuminurie. Son taux d'urée sanguine est à 0,60. L'étude de ses antécédents ne permet de déceler aucun signe d'insuffisance rénale antérieure.

Les signes méningés disparaissent rapidement. L'état général s'améliore et la malade quitte l'hôpital le 3 juillet 1940.

Elle y revient le 31 du même mois pour une exagération récente de ses céphalées et l'apparition de troubles visuels.

La malade est pâle, amaigrie. On ne trouve plus d'albuminurie et l'urée sanguine reste autour de 0 gr. 40. Les urines contiennent des cylindres.

La tension artérielle se maintient avec une remarquable fixité à son taux antérieur de 25 1/2-15. Le repos complet au lit n'amène aucune modification tensionnelle pendant les 10 premiers jours. On entreprend alors un traitement par l'hyposulfite Na intraveineux à la dose de 1 gr. par jour.

Après un mois de traitement la malade signale une nette amélioration des troubles fonctionnels antérieurs. Cependant, sa tension artérielle atteint encore 24-13. Elle sort de l'hôpital au début de septembre, mais revient fréquemment dans le service où l'on continue les injections intraveineuses d'hyposulfite. La tension artérielle demeure sans changement notable, mais paraît beaucoup mieux supportée.

Au cours de son second séjour, l'examen oculaire a montré une rétinite bilatérale avec hémorragies et exsudats.

Les mesures de l'index tyramine ont donné les chiffres suivants :

- 7 mmgr. le 13 août 1940;
- 5 mmgr. le 23 août 1940;
- 5 mmgr. le 2 septembre 1940.

Le caractère minime des signes d'atteinte rénale, les chiffres élevés de tension artérielle et leur stabilité malgré une amélioration apparente des signes fonctionnels, l'importance des lésions du fond d'œil et du retentissement sur l'état général semblent bien permettre de rapprocher cette hypertension chez une femme jeune de 42 ans des hypertensions « malignes » de Volhard.

Obs. III. — Mme Fou..., n° 659.

Cette malade, âgée de 43 ans, entre dans le service le 28 septembre 1940 pour des crises d'œdème pulmonaire subaigu. Le début de ces accidents remonte au mois de décembre 1939. La tension artérielle était alors à 25-15, l'urée sanguine à 0,75, les urines contenaient 0 cgr. 10 d'albumine.

La malade ne se savait pas atteinte d'une affection rénale. Elle avait joui jusqu'alors d'une très bonne santé. Mariée, elle a un enfant et a fait deux fausses couches.

L'examen montre une malade très pâle, très amaigrie (20 kg. en un an). Le visage est légèrement bouffi, les maléoles faiblement infiltrées d'œdème. L'auscultation du cœur décèle un bruit de galop. L'examen général, viscéral, neurologique, pupillaire, ne révèle aucune anomalie notable.

Les urines, pâles, abondantes, contiennent de l'albumine et des cylindres.

Le Bordet-Wassermann du sang est très fortement positif.

La numération globulaire montre une anémie à 3.460.000 globules rouges.

L'urée sanguine oscille de 0,86 à 1,04.

L'examen ophtalmologique montre un aspect typique de neuro-rétinite brightique bilatérale.

La malade est mise à l'hyposulfite de Na intraveineux. La tension artérielle se modifie peu. Elle passe, en deux semaines, de 25-15 à 22-13. Mais, comme dans le cas précédent, on note une très nette amélioration fonctionnelle.

L'index tyramine est à 5,5 le 12 octobre 1940. Les dosages de soufre urinaire, avant et après le traitement par l'hypo-sulfite, témoignent d'une augmentation des sulfo-conjugués urinaires qui passent de 0,09 avant à 0,20 après.

La malade sort le 19 octobre 1940, très améliorée au point

de vue fonctionnel et cardiaque. Mais elle conserve une tension artérielle à 22-13 et un taux d'urée sanguine à 1 gr. 35.

Obs. IV. — Mme Leg..., n° 512.

Cette malade, âgée de 37 ans, entre dans le service le 11 mai 1938 dans un état subcomateux avec agitation et délire. Par l'interrogatoire de sa famille on apprend que, depuis 6 mois, elle se plaint de céphalée et de troubles visuels. En avril 1938 elle a commencé à présenter des troubles digestifs : vomissements, diarrhée. On a porté à cette époque le diagnostic de néphrite subaiguë. L'urée sanguine était à 0,82.

Le 11 mai 1939, la malade est dans le subcoma. Les muscles sont le siège de secousses brèves. Les pupilles sont en myosis. Les bruits du cœur sont assourdis, la pointe abaissée; il n'y a pas de frottement péricardique.

La tension artérielle est à 21,5-12, l'urée sanguine à 2 gr. 39; les chlorures du sang sont très abaissés : 1,13 et 0,85; la réserve alcaline est, de même, très basse à 32,6.

Les urines sont rares. Elles renferment quelques hématies, de rares leucocytes, pas de cylindres. L'albuminurie est légère.

La formule sanguine montre une anémie marquée à 2.830.000 globules rouges.

Le fond d'œil est entièrement normal.

L'index tyramine = 5,2 dans le liquide céphalo-rachidien où les chiffres sont en moyenne plus bas que dans le sang. On ne peut répéter les examens : la malade meurt 36 heures après son entrée, dans le coma urémique.

Autopsie : petits reins rouges avec sclérose glomérulaire et interstitielle.

Obs. V. — M. Col...

Ce malade, âgé de 25 ans, employé de bureau, entre dans le service le 8 novembre 1938 pour une céphalée intense généralisée, accompagnée de troubles visuels, de crampes musculaires et de troubles digestifs. Ces troubles sont d'apparition récente. Leur début, difficile à préciser, semble remonter au mois de mars. A cette époque la tension artérielle était à 24-14, les urines contenaient 3 gr. d'albumine.

Au cours de l'été, la céphalée s'aggrave et le malade se décide à entrer à l'hôpital.

L'étude de ses antécédents apprend qu'il a eu la scarlatine à l'âge de 3 ans. Cette scarlatine semble avoir été banale et ne s'être pas compliquée d'une néphrite manifeste. Cependant, il est bien probable que le rein fut touché, puisque deux ans plus tard, on note la présence d'albuminurie. Cette constatation n'entraîne d'ailleurs aucune thérapeutique spéciale et le malade mena une vie normale, indemne d'incidents pathologiques notables jusqu'à ces derniers mois. Les troubles qu'il commença à ressentir en mars éclatèrent brusquement après une rhino-pharyngite d'apparence banale.

A son entrée, le malade paraît en bon état général.

Il n'a pas de température. Son cœur est régulier : on y perçoit un bruit de galop. Les artères sont souples.

La tension artérielle = 22-13.

Il n'y a pas d'œdème. L'examen général ne décèle aucun autre signe pathologique notable.

Les urines sont pâles. On y trouve de 3 à 4 gr. d'albumine mais elles ne contiennent pas de cylindres.

L'urée sanguine est à 1 gr. 35; les chlorures du sang à 3,90 et 1,91; le cholestérol sanguin à 4 gr. 28.

L'élimination de la phénol-phtaléine est très troublée : moins de 10 %.

Le 27 novembre, à la suite d'une infection pharyngée légère, les troubles visuels et la céphalée augmentent brusquement, des vomissements apparaissent.

Le 1^{er} décembre les vomissements persistent en fusée, la respiration prend un rythme voisin du Cheynes-Stokes. Le malade meurt au cours d'une crise d'œdème aigu du poumon.

Deux examens ophtalmologiques ont été pratiqués à quelques jours d'intervalle. Le premier, du 16 novembre 1938, a montré un œdème papillaire très discret avec quelques très fins exsudats. Les exsudats, situés dans la région juxta-papillaire, semblaient liés à la présence de l'œdème; il n'y avait pas d'hémorragie maculaire, les vaisseaux paraissaient normaux.

Le 29 novembre, les signes se sont nettement aggravés, l'œdème est plus marqué des deux côtés. On note la présence de quelques fins exsudats récents de la région maculaire des

deux côtés, mais l'aspect général n'est pas celui de la neuro-rétinite brightique habituelle.

La mesure de l'index tyramine a donné chez ce malade des résultats très intéressants. De 8,2 le 20 novembre 1938, l'index tyramine passe à 7,6 trois jours plus tard, à un moment où la tension artérielle restait tout à fait stable. Puis il s'élève brusquement à 18,5 le 1^{er} décembre dans les heures qui précédèrent la crise d'œdème aigu du poumon à laquelle va succomber le malade.

A l'autopsie, les reins sont gros, mais granuleux et mouchetés. La capsule se détache mal. L'examen microscopique montre d'importantes lésions artérielles — artérite avec épaississement de l'endartère — et des lésions glomérulaires, aboutissant en quelques points à la sclérose complète du glomérule. A cette artério-glomérulite s'associent des zones de sclérose très infiltrées de lymphocytes et remplies de tubes atrophies, des altérations des pyramides, enfin des altérations nerveuses.

Obs. VI. — Mme Gan..., n° 30.

Cette malade, âgée de 41 ans, entre dans le service le 16 janvier 1940, parce qu'elle est sujette depuis quelque temps à des malaises avec sensation vertigineuse.

C'est à l'âge de 20 ans que la malade a ressenti les premiers symptômes de son affection. Elle fut alors prise subitement d'une amaurose droite. Sa tension artérielle maxima était à 19. Les urines contenaient de l'albumine et l'urée sanguine était à 0.64. Dans son enfance, cette femme était très sujette aux angines; elle a fait deux crises de rhumatisme articulaire aigu. A 34 ans elle a eu une fausse-couche.

Son état s'est brusquement aggravé au mois de juin 1939 où sont survenus : des vertiges, des céphalées, des bourdonnements d'oreilles, des crampes, des troubles visuels, des vomissements, des épistaxis.

A son entrée dans le service, la malade est très fatiguée, amaigrie, pâle. La tension artérielle dont la maxima se maintenait depuis des années autour de 20, est à 17,5-12,5; sa maxima a fléchi; par contre la minima reste élevée.

Les urines contiennent de 2 à 4 gr. d'albumine.

L'urée sanguine est à 2,14.

L'examen du fond d'œil a montré un gros œdème bilatéral. La papille et les vaisseaux sont noyés dans l'œdème. La région maculaire est le siège de nombreuses hémorragies disséminées. Il existe de petits exsudats périrapillaires autour de la lésion centrale.

Malgré une amélioration passagère des troubles fonctionnels sous l'influence d'un traitement mixte : hyposulfite et bicarbonate de soude, vers la fin mars l'évolution s'aggrave brusquement. Des vomissements sanglants apparaissent.

La malade perd la vision de l'œil droit. Le 10 avril elle tombe dans le coma et meurt le 16 avril 1940, au milieu d'accidents cérébraux parmi lesquels prédomine une rigidité généralisée, entrecoupée de secousses cloniques.

Durant tout son séjour, le taux de l'urée sanguine s'est régulièrement élevé, passant de 2,14 à 3,24, puis à 5,40 le jour de sa mort.

L'index tyramine n'a pu être mesuré qu'une fois; il était de 6,5.

L'autopsie a montré de petits reins, pâles, pesant 65 gr., portant à leur périphérie quelques cicatrices d'infarctus. Histologiquement, les lésions sont celles d'une néphrite chronique banale.

Les surrénales sont grosses, surtout le cortex, qui paraît anormalement riche en lipides.

La muqueuse gastrique est congestionnée, sans ulcération. Le tube digestif est le siège de nombreuses étoiles vasculaires. Le cerveau est uniformément congestionné avec des vaisseaux en voie d'oblitération dans les noyaux gris centraux.

L'importance des lésions vasculaires et hémorragiques permet de ranger cette observation dans le cadre des urémies hémorragiques. Il est vraisemblable que la tyramine joue un rôle primordial dans la genèse de ces accidents vasculaires diffus et que l'on peut rapprocher des téléangiectasies des hépatiques. (LÆPER et LEBRET.)

TROISIEME GROUPE D'OBSERVATIONS

HYPERTENSIONS ACCOMPAGNANT DES MALFORMATIONS RENALES COMPLIQUEES OU NON DE NEPHRITES

Obs. I. — Mme Lub..., n° 21.

Cette malade, âgée de 61 ans, est entrée dans le service le 14 janvier 1938 pour des vomissements. Le début de ses troubles digestifs remonte à 1936. Ils se sont accentués brusquement en décembre 1937 : à la suite d'un épisode grippal s'est installée une intolérance gastrique absolue qui a persisté quelques jours. Depuis, les vomissements se répètent. L'état général s'altère. La malade a maigri de 20 kgs en 18 mois.

De ces antécédents éloignés, il n'y a rien d'important à retenir : elle a fait une pleurite à 48 ans. Bien réglée, elle a eu un enfant mort en bas âge. Il lui est arrivé à plusieurs reprises de souffrir de l'hypochondre droit sans qu'aucun diagnostic précis ait jamais été porté.

On se trouve, à l'examen, en présence d'une femme asthénisée très amaigrie. Une pigmentation cutanée généralisée frappe dès l'abord : c'est une pigmentation bistre sale, dans l'ensemble peu foncée.

L'examen des poumons, du système nerveux, du foie et de la rate ne décèle aucune anomalie notable. Le cœur est rapide, irrégulier. La tension artérielle est à 23-11 bien supportée, n'entraînant aucun des petits troubles habituels.

Les reins ne sont pas douloureux à la palpation ?

La numération globulaire montre une anémie à 3.060.000 qui tombe rapidement à 2.116.000.

L'urée sanguine est à 3,45, les chlorures à 3,30 et 1.31.

Les urines contiennent de l'albumine et des cylindres granuleux.

L'examen oculaire ne révèle aucune anomalie du fond d'œil.

L'index tyramine atteint 14,2 le 22 février 1938 et 15,5 le 11 avril.

La malade meurt dans le coma urémique le 26 mai 1938.

L'autopsie a montré deux gros reins polykystiques. A la coupe, la maladie kystique est généralisée, amenant une destruction presque totale du parenchyme rénal.

Les surrénales sont grosses, dures, de consistance grenue.

Obs. II. — Mme Laf...

Cette malade, âgée de 37 ans, entre dans le service le 20 mars 1939 pour une série de troubles fonctionnels que l'on a mis sur le compte d'une hypertension. Sa tension artérielle est en effet à 16-9.

Ses urines sont pâles. Elles renferment 0,50 d'albumine. Le taux d'urée sanguine oscille autour de 1,30.

L'examen ne décèle rien de notable qu'une masse bosselée, indolore, perçue dans la fosse lombaire gauche. Les caractères de cette masse évoquent l'idée d'un rein polykystique que confirme la radiographie.

L'index tyramine = 6.

La malade quitte le service le 23 mars.

Obs. III. — Mme Dum..., n° 726.

Cette malade, âgée de 60 ans, entre dans le service le 3 août 1940 pour une asthénie et un amaigrissement très prononcés. Bien portante jusqu'à l'âge de 56 ans, elle commença à souffrir à cette époque de céphalées et de crampes dans les membres. Sa tension artérielle était alors de 22-11. Elle n'avait pas d'albumine dans les urines, mais un taux d'urée sanguine déjà très élevé à 1 gr. 20. C'est à l'occasion de ces premiers troubles que l'on découvrit l'existence, dans les fosses lombaires, de deux masses irrégulières, bosselées, faisant songer cliniquement à deux reins polykystiques, hypothèse que confirme une urétéro-pyélographie.

Depuis cette époque, la malade suit un régime très strict et elle a pu passer ces 4 années sans accidents graves. Il est intéressant de noter que l'urée sanguine, très élevée lors du premier examen, est restée pendant cette longue évolution à des taux très voisins, oscillant toujours autour de 1 gr. 20-1 gr. 30.

C'est au mois d'avril 1940 que la situation, brusquement, s'aggrave, sans raison apparente.

A l'examen, le premier signe qui frappe est une pigmentation cutanée bistre clair, uniforme, généralisée et qui évoque de très près la pigmentation de Mme Luh... rapportée dans la première observation de ce groupe.

La palpation abdomino-lombaire permet de sentir aisément deux masses irrégulières, de consistance ferme, soulevées de nombreuses bosselures, indolores et peu mobiles. La masse gauche est perçue en pleine fosse iliaque, plus bas que la droite. La radiographie confirme cette ptose du rein gauche : le rein est dans la fosse iliaque, l'uretère est coudé à angle droit.

La tension artérielle est à 20-9,5.

L'auscultation du cœur décèle un bruit de galop et un éclat du second bruit à la base.

Les urines sont pâles, assez abondantes : 2 l. en moyenne. Elles ne contiennent ni albumine, ni cylindres.

L'urée sanguine est à 1,75.

La réserve alcaline à 40 V.

L'index tyramine = 13.

La malade est mise à l'hyposulfite de Na intra-veineux.

Le 9 septembre 1940, la malade, très améliorée, demande à sortir. Sa tension artérielle est à 16-8. L'urée sanguine à 1 gr. 08, la réserve alcaline à 36,1, l'index tyramine s'est abaissé de 13 à 5 mmg.

La malade quitte le service le 10 octobre 1940.

Dans cette observation, comme dans les deux précédentes, l'hypertension n'est pas apparue comme un signe isolé. Elle faisait partie, dans les trois cas, d'un riche cortège de symptômes cliniques et humoraux qui imposaient le diagnostic de néphrite chronique. Et, n'eût été l'anomalie rénale perçue cliniquement ou découverte à l'autopsie, on n'eût pu porter un autre diagnostic que celui de « mal de Bright ». Il serait à coup sûr intéressant de savoir si, dans ces cas, l'hypertension n'a pas précédé les autres signes de néphrite. La maladie polykystique détermine, en effet, une gêne circulatoire certaine dans le rein sur lequel elle se développe et lorsqu'elle s'accompagne en plus, comme dans notre observation III,

d'une ptose avec coudure de l'uretère, les conditions réalisées sont bien proches de celles que cherche à produire la méthode de GOLDBLATT. On pourrait ainsi invoquer le rôle de l'ischémie rénale à l'origine de l'hypertension et des manifestations d'insuffisance rénale qui viennent si fréquemment compliquer la maladie polykystique des reins. Mais ce n'est là qu'une hypothèse et rien ne nous permet de dire avec certitude que l'ischémie rénale a joué un rôle plus important dans ces cas que dans les néphrites chroniques habituelles.

Obs. IV. — Mme Gin..., n° 177.

Cette malade, âgée de 46 ans, entre dans le service le 14 février 1938 pour des céphalées, des vertiges, des crampes musculaires. Il lui arrive aussi d'éprouver des douleurs dans la région lombaire droite.

A l'examen, la tension artérielle est à 23,5-15 le jour de son entrée, à 28-14 une semaine plus tard.

Par la palpation abdomino-lombaire, on sent le rein droit ptosé, dans la fosse iliaque.

Les urines sont claires. Il n'y a pas d'albuminurie, pas de cylindrurie.

L'urée sanguine est à 0,50 malgré le régime très pauvre en albumines.

L'épreuve de la phénol-sulfone-phtaléine montre une insuffisance d'élimination : 40 % seulement sont éliminés dans le temps fixé.

L'index tyramine est à 4,5.

Le reste de l'examen clinique et humoral ne révèle rien de notable. La malade quitte le service le 28 février 1938.

Cette observation nous paraît très intéressante. Elle représente, en effet, un très bon exemple de ces hypertensions en apparence isolées, solitaires, et qui sont, en fait, secondaires à une affection rénale dont elles peuvent être la première et longtemps la seule manifestation. Le fonctionnement rénal, dans notre cas, n'est cependant déjà plus tout à fait normal : si l'on peut discuter la valeur d'une urée à 0,50, taux normal limite, l'élimination de 40 % seulement de la phénol-phtaléine indique, par contre, un trouble fonctionnel léger mais certain. Cette observation pose en outre la question des rapports de la ptose rénale avec l'hypertension. Sans doute, dans le

plus grand nombre des cas, la néphroptose ne provoque pas d'hypertension; mais on peut très bien concevoir que la néphroptose, dans certaines conditions particulières sans doute réalisées ici, s'accompagne d'une gêne de la circulation dans le pédicule rénal qui peut être non seulement étiré, mais partiellement comprimé. Les conditions seraient ainsi réalisées d'une « ischémie rénale » analogue à celle que déterminent les interventions du type GOLDBLATT.

QUATRIEME GROUPE

Obs. I. — M. Let..., n° 1167.

Le malade, âgé de 60 ans, entre dans le service le 2 octobre 1938 pour une série de manifestations qui évoquent aussitôt l'idée de spasmes artériels : ce sont essentiellement des crampes, des périodes d'amnésie passagère, d'engourdissement ou de maladresse passagère d'un membre.

Sa tension artérielle est à 22-11. Les artères sont dures. Le cœur est régulier, sans signes anormaux à l'auscultation. Le reste de l'examen viscéral n'apporte aucun fait notable.

Les urines sont claires, elles ne contiennent ni albumine, ni cylindres. L'urée sanguine est à 0,43.

L'élimination de la phénol-phtaléine atteint 58 %.

L'examen du fond d'œil n'a décelé aucune anomalie.

L'index tyramine = 4,4.

Sous l'influence du régime et du repos, la tension artérielle s'abaisse rapidement à 18-10, chiffres auxquels elle se stabilise. Le malade sort le 20 octobre 1938.

Obs. II. — M. Cha..., n° 104.

Ce malade, âgé de 64 ans, entre dans le service le 18 janvier 1939 pour une série de troubles sensoriels que l'examen permet de rapporter à une hypertension; la tension artérielle, en effet, est à 20-11:

Il n'y a pas de signe clinique permettant d'affirmer une lésion rénale, pas d'albuminurie, pas de cylindrurie, l'urée sanguine est à 0,48.

L'index tyramine est haut : 10 mmg.

Il s'agit, en somme, dans ces deux cas, d'une hypertension légère chez des sujets âgés, sans signe clinique ni humoral d'atteinte rénale, avec une tyramicémie élevée. Il est vraisemblable que l'hypertension est ici le premier signe manifeste du trouble du fonctionnement rénal.

OBSERVATIONS DIVERSES

Obs. I. — Mme Ber..., n° 407.

Cette malade, âgée de 58 ans, entre dans le service le 5 septembre 1938 pour un œdème du membre inférieur droit avec douleurs vives dans le mollet. On apprend, par l'étude de ses antécédents, que 5 ans auparavant, en 1933, elle a subi un traitement radiumthérapique pour un néoplasme utérin.

Elle présente à l'examen tous les signes d'une phlébite de la jambe droite. Sa tension artérielle est à 16-10. Elle n'a pas d'albumine, l'index tyramine est à 5,5.

Elle quitte le service en novembre. Mais elle revient le 1^{er} avril 1939 pour une série de troubles nouveaux. Depuis quelques semaines, en effet, elle souffre de céphalées vives, elle éprouve une asthénie croissante; enfin il lui arrive de vomir. Tous ces troubles sont encore augmentés à la suite d'un épisode pulmonaire aigu qui la détermine à se faire hospitaliser.

A l'examen, elle présente des signes de congestion pulmonaire de la base droite. La température est à 38°5, l'urée sanguine à 0,24.

Le 12 avril 1939, la température est retombée à la normale, les signes pulmonaires ont disparu.

Le 20, brusquement, l'état s'aggrave. Les vomissements reprennent, incoercibles. La malade, très fatiguée, sombre dans une torpeur qui va s'accroissant de jour en jour. On observe l'ascension parallèle de l'urée sanguine qui atteint 2 gr. 13, de l'index tyramine qui passe de 5 à 12, et de la tension artérielle qui s'élève à 20-10.

La malade meurt le 2 mai.

Obs. II. — Mme Tro..., n° 477.

Cette jeune femme de 27 ans a été hospitalisée dans le service le 27 avril 1938. Elle sort de la maternité où elle a fait le 4 avril une crise d'éclampsie qui a duré 3 jours. Elle était alors enceinte de 5 mois. Depuis deux mois, elle se sentait fatiguée, vomissait, souffrait de violentes migraines, ses jambes, ses paupières étaient enflées. On lui avait trouvé au mois de février 1 gr. d'albumine dans les urines. Le 6 avril, l'expulsion du fœtus met fin à la crise d'éclampsie. La tension artérielle, qui s'était élevée à 24-13, précédant la crise, tombe, après une saignée, à 16-10.

Mais du 6 au 15, des poussées fébriles apparaissent, tandis que les urines sont rares et troubles. La tension artérielle se maintient autour de 15-8. L'urée passe de 2,70 le 11 à 1,12 le 19 et 0,64 le 27.

A son arrivée dans le service, la malade est pâle, les paupières et les membres inférieurs sont œdématisés. Il n'y a pas de troubles visuels. La tension artérielle : 17-9; l'urée sanguine : 0,64. Les urines, troubles, contiennent de nombreux colibacilles. L'examen du fond d'œil montre des papilles floues avec œdème péripapillaire et exsudats.

La malade n'a jamais eu d'affection rénale antérieure. Au mois d'avril 1937, un an avant son accident actuel, elle a fait un épisode fébrile avec érythème scarlatiniforme qui n'a pas desquamé. Elle n'a pas eu d'albuminurie à cette époque.

Durant son hospitalisation, la pyélonéphrite s'améliore, mais l'asthénie, l'anémie demeurent : la tension artérielle s'élève à 17,5-10, puis 19-12. De même, les dosages successifs d'urée sanguine montrent des taux progressivement croissants : 0,90, 1,13.

Après des périodes de rémission apparente, le 15 décembre une aggravation se produit avec reprise de la fièvre, torpeur, douleurs lombaires droites, oligurie extrême. L'urée sanguine atteint 2,10 : la tension artérielle demeure à 19-12. La malade succombe au cours d'une crise d'angine de poitrine le 26 janvier 1939.

L'index tyramine, qui était à 11 millig. le 14 mai et 10,2 le 7 octobre, s'est élevé à 17 le 15 janvier 1939.

L'autopsie révèle une atrophie extrême du rein gauche; le rein droit, au contraire, est volumineux, pâle. Histologique-

ment le rein gauche présente des lésions de sclérose glomérulaire typique avec infiltration scléreuse du tissu interstitiel. Sur le rein droit, la lésion prédominante est une énorme infiltration leucocytaire. Des deux côtés on a observé des lésions artérielles avec prolifération de l'endartère.

Obs. III. — M. Cou..., n° 485.

Ce malade, âgé de 46 ans, entre dans le service le 3 mai 1940 pour des œdèmes de la face et des membres inférieurs. Ces œdèmes se sont installés, il y a quelques mois, au décours d'une pneumonie, tandis que les urines devenaient troubles et parfois sanglantes. Les troubles ont persisté depuis, avec des rémissions passagères, évoluant, dans l'ensemble, sur un mode subaigu. Mais le malade n'a jamais eu ni céphalée, ni épistaxis, ni vertiges, ni bourdonnements d'oreilles, aucun des symptômes que l'on a coutume d'observer dans les néphrites hypertensives.

De fait, la tension artérielle est toujours restée normale ou même basse. Elle est à son entrée à 12,5-7,5.

A l'examen, les œdèmes sont généralisés, les urines, rares, contiennent du sang. L'examen général ne décèle aucun autre signe clinique pathologique.

L'examen du sang décèle, par contre, une azotémie très élevée, à 2 gr. 60, 2 gr. 70.

L'index tyramine est normal à 2,5.

L'examen du fond d'œil a donné des résultats normaux.

Sous l'influence du repos, du régime, l'azotémie s'abaisse rapidement. Elle n'est plus qu'à 0,70 lorsque le malade quitte le service le 27 mai.

Si nous avons rapporté cette observation, c'est qu'elle constitue, en quelque sorte, la contre-épreuve des précédentes. Voici un sujet qui fait, au décours d'une pneumonie, une néphrite d'évolution subaiguë, essentiellement œdémateuse, hématurique et azotémique, mais nullement hypertensive. Son index tyramine est absolument normal. Cela tend à prouver que la tyramine n'est pas un produit banal de rétention au même titre que l'urée, par exemple. Et l'on ne peut pas ne pas être frappé du parallélisme qu'il y a dans cette observation entre le taux normal de la tyramine sanguine et les chiffres normaux de la tension artérielle.

CRITIQUE DES OBSERVATIONS

Nous venons de rapporter 23 observations de sujets hypertendus — dont 21 sont atteints de néphrite chronique. Dans un certain nombre de ces cas, la précession du trouble rénal sur l'hypertension est manifeste. Dans les autres observations, les malades ont été vus à une période trop avancée de leur affection pour qu'il soit possible de retrouver avec précision la date d'apparition des symptômes. Nous croyons cependant pouvoir, en toute impartialité, considérer ces 21 cas d'hypertension comme des hypertensions d'origine rénale.

HYPERTENSION ET TYPE DE LA LÉSION RENALE EN CAUSE

Si nous avons séparé nos observations en 4 groupes, c'est dans l'intention de mieux faire ressortir la diversité des affections rénales originelles, diversité qui porte aussi bien sur l'étiologie que sur la clinique et l'anatomie pathologique.

Les observations du premier groupe, le plus homogène, ont trait dans l'ensemble à ce que l'on considère comme la forme typique du « mal de Bright ». Dans 8 cas sur 9, nous n'avons trouvé aucune étiologie précise; encore la syphilis que nous avons retrouvée dans les antécédents éloignés du malade n° 3 ne doit-elle être incriminée qu'avec beaucoup de circonspection.

Les signes et l'évolution clinique n'ont pas présenté de particularités remarquables. Les quatre examens de fond d'œil qui ont été pratiqués ont montré des lésions typiques et classiques de neuro-rétinite brightique.

Nous n'avons eu l'occasion d'examiner les reins que d'un de ces malades. C'étaient les « petits reins rouges » classiques du mal de Bright et les lésions, absolument diffuses, portaient aussi bien sur les glomérules que le tissu interstitiel, les artérioles, les tubules et les pyramides.

Le deuxième groupe renferme des cas plus divers, artificiellement réunis par les caractères graves de l'hypertension et le jeune âge des sujets.

L'étiologie est ici un peu plus précise : nous trouvons une fois la scarlatine, une fois des infections rhino-pharyngées à répétition, une fois la syphilis dont le rôle n'est pas du tout avéré.

Le tableau clinique fut assez variable avec chaque cas, marqué dans l'ensemble par des accidents brusques, graves et une évolution rapidement sévère.

Aucun de ces cas, malgré les nombreuses ressemblances cliniques qu'ils présentent avec l'hypertension « pâle » de VOLHARD, n'est absolument superposable à cette affection telle que la décrit son auteur. L'observation n° 3 est celle qui s'en rapprocherait le plus. Dans les autres cas, les manifestations rénales ont, en général, précédé les troubles vasculaires.

Les examens du fond d'œil, pratiqués chez 4 de ces malades, ont montré dans 3 cas un aspect de neuro-rétinite banale, dans le 4^e un fond d'œil normal.

Trois autopsies ont été pratiquées : il s'agissait, dans un cas (N° IV) de petits reins brightiques typiques avec lésions à la fois glomérulaires et interstitielles; dans le 2^e cas (N° V) de reins gros, moins durs, où l'examen mi-

croscopique montra d'importantes lésions artério-glomérulaires, mais aussi des zones de sclérose infiltrées de lymphocytes, des altérations tubulaires et pyramidales; dans le 3° (N° VI) de petits reins pâles, rétractés, portant de nombreuses cicatrices d'infarctus et dont l'aspect histologique était celui d'une sclérose glomérulo-interstitielle.

Nous serons brefs sur les 3 premiers cas du III^e Groupe qui concernent des hypertensions développées sur des reins polykystiques compliqués de néphrites.

L'évolution clinique est assez comparable dans les trois cas. Elle est, dans l'ensemble, sérieuse.

L'autopsie d'une de ces malades a montré des reins énormes où les kystes avaient détruit la quasi-totalité du parenchyme rénal.

Deux de ces malades présentaient une pigmentation généralisée, assez comparable à la mélanodermie de la maladie d'Addison. La nature de la mélanodermie addisonienne est encore très mal connue : on sait, cependant, que B. BLOCH fait jouer un rôle important, dans son apparition, à des acides aminés voisins de la tyrosine qui seraient transformés en pigment mélanique au contact d'une oxydase de la peau. Peut-être la tyramine retenue en excès a-t-elle joué ce rôle de « chromogène » chez nos deux malades?

Le 4^e cas est celui de cette néphroptose sur laquelle nous avons longuement insisté.

Enfin nous avons réuni, dans un 4^e groupe, deux observations assez comparables d'hypertensions apparemment isolées, sans signes d'atteinte rénale, chez des sujets âgés.

Ce bref raccourci synthétique de nos observations rend encore plus saisissante la variété de ces cas cliniques et des types anatomo-pathologiques des diverses atteintes

rénales, qui ont été, dans presque tous les cas, le substratum de l'hypertension ou, au moins le point de départ des troubles qui lui ont donné naissance. Sans doute, comme le pense notre Maître LÉPER, les lésions artériogglomérulaires sont indispensables à la production de l'hypertension, mais il est difficile de leur reconnaître cette indépendance, cette autonomie que leur attribue VOLHARD, pour qui elles représentent l'élément premier, essentiel, la cause de la lésion rénale. En fait, elles sont en général associées à des lésions des autres éléments du rein et si elles participent à l'installation de l'hypertension, rien ne permet d'affirmer qu'elles en soient la cause unique. RATHERY enseigne de même que les lésions pathologiques du rein ne sont jamais étroitement localisées à tel ou tel de ses éléments et que les néphrites sont en règle anatomiquement toujours diffuses. « Tous les éléments du rein sont plus ou moins atteints. » (RATHERY.)

HYPERTENSION ET VARIATIONS DU TAUX DE LA TYRAMINE

Dans toutes les observations que nous avons rapportées, sauf une qu'il nous a paru intéressant de citer précisément parce qu'il n'y avait ni hypertension, ni hypertyraminémie, le taux de la tyramine sanguine était élevé.

Il suffit de parcourir ces observations pour se rendre compte que, pas plus que l'hypertension elle-même, l'hypertyraminémie ne paraît appartenir en propre à un type déterminé d'affections rénales.

Nous n'avons pas, de même, perçu de rapport constant entre le degré de l'hypertension et l'élévation du taux de la tyramine sanguine. Si nous essayons d'établir une statistique grossière, nous observons que chez 14 de nos malades, l'hypertension atteignait ou dépassait 20 de

maxima et que 5 seulement de ces malades avaient une tyraminémie égale ou supérieure à 10 milligr. Inversement, il nous est arrivé de voir les taux de tyramine les plus élevés coïncider avec une hypertension relativement modérée.

Cela ne saurait, en aucune sorte, nous étonner ni diminuer l'importance que la tyramine nous semble mériter dans la genèse de l'hypertension des néphrites. On ne peut, en effet, concevoir l'hypertension des néphrites que comme le résultat d'une adaptation des centres ou des systèmes régulateurs de la tension artérielle à des conditions physico-chimiques nouvelles. La tyramine nous paraît précisément un des éléments susceptibles de créer ces conditions nouvelles. Mais, de même que chez des individus physiologiquement normaux, des doses identiques de substance active provoquent des effets d'intensité très variable, de même il nous semble logique d'admettre que des quantités égales de tyramine provoquent, dans les organismes malades, des effets différents suivant la sensibilité ou peut-être le degré d'intégrité des centres régulateurs.

La variabilité de ses effets peut s'expliquer, en outre, par la variation du taux des substances antagonistes. De ces substances, l'une est actuellement bien connue : c'est l'histamine. Base aminée vagotonique et hypotensive, née au dépens de l'histidine, comme la tyramine au dépens de la tyrosine, l'histamine peut être formée en excès dans les mêmes conditions et sous l'effet des mêmes causes, qui favorisent la décarboxylation bactérienne. On peut ainsi envisager dans l'organisme malade, un balancement de ces deux substances antagonistes, tendant au maintien d'un certain équilibre tensionnel, véritable « réflexe de riposte » analogue à celui que l'on a décrit physiologiquement entre l'adrénaline et l'acétylcholine.

De l'ensemble de nos observations, il ressort que la

tyramine augmente dans le sang d'une façon vaguement proportionnelle au taux de l'urée. C'est vrai de tous les cas de néphrite sévère et cela n'a rien de surprenant que les deux substances soient parallèlement retenues lorsque la dépuration rénale est gravement compromise.

Il est cependant quelques cas où une hypertyraminémie manifeste coexiste avec un taux d'urée normal ou à peine au-dessus de la normale.

Telles sont les observations 4 du groupe III où l'index-tyramine = 4,5 et l'urée sanguine 0,50 et les observations I et II du groupe IV où l'index-tyramine est respectivement à 4,4 avec une urée à 0,43 et à 10 avec une urée à 0,48.

Ces cas nous semblent devoir retenir un peu l'attention. Ils représentent, en effet, des hypertyraminémies en quelque sorte isolées, dissociées de la rétention uréique. Le fonctionnement rénal, cependant, n'est pas tout à fait satisfaisant : dans un de ces cas, l'élimination de la phénol phtaléine commence à se troubler. Il n'en reste pas moins que l'hypertension apparaît ici comme pratiquement primitive et il est intéressant de noter parallèlement que le trouble de la fonction rénale peut ne porter, pendant un temps plus ou moins long, que sur le métabolisme de la tyramine. Ces faits peuvent s'intégrer dans le cadre bien connu des insuffisances rénales partielles. Ils n'en jettent pas moins une lumière nouvelle sur la pathogénie de ces hypertensions en apparence essentielles dont la clinique a montré depuis longtemps qu'elles pouvaient être le premier signe d'une atteinte rénale, hypothèse que l'expérimentation a, de tous points, confirmée.

L'élévation expérimentale du taux de la tyramine est favorisée par l'acidité du milieu. Il est probable qu'il en est de même chez l'homme, mais l'étude de la réserve alcaline ne permet de se faire qu'une idée très vague des

conditions réelles du Ph des tissus. La R.A. était très basse chez trois de nos malades, un peu abaissée chez deux autres. Mais il nous semble difficile, sur ces résultats trop partiels, de confirmer chez l'homme le parallélisme entre l'hypertyraminémie et la baisse de la réserve alcaline que les travaux de LœPER et COTTET ont bien mis en évidence sur le lapin.

Le taux de la tyramine sanguine ne nous a paru avoir aucun rapport avec la présence ni le degré de lésions du fond d'œil.

L'hypertéraminémie a-t-elle une valeur pronostique au cours des néphrites hypertensives? Elle n'a certainement pas une valeur formelle, mathématique. Il serait vain, sur un chiffre donné, d'essayer de fixer l'avenir d'un hypertendu néphrétique. Par contre, des dosages répétés, chez un même malade, ont une valeur comparative certaine : que l'on se reporte aux observations n° 3 du Groupe I, I, V du Groupe II, II et IV du Groupe IV et l'on verra que l'élévation de la tyramine marche de pair avec l'aggravation du pronostic. Mais l'hypertyraminémie n'est, dans ces cas, qu'un signe accessoire et bien d'autres symptômes humoraux de recherche plus facile, comme le taux de l'urée sanguine, permettent plus aisément de prévoir la gravité de l'évolution.

Il en va autrement dans les cas, plus rares, il est vrai, où l'affection s'améliore, au moins momentanément. Dans ces cas, une chute, même légère, de l'hypertyraminémie nous a paru un bon indice. Telles sont les observations 2 du Groupe I et II du Groupe II où la tyramine est passée dans le premier de 6,5 à 3,5 et dans le deuxième de 7 à 5, chiffre où elle s'est maintenue. Il est remarquable que ces deux malades avaient été améliorés par l'hyposulfite de Na.

Telles sont les conclusions cliniques que nous croyons pouvoir tirer des dosages de tyramine entrepris dans le

sang de 23 malades dont 21 étaient atteints de néphrite hypertensive certaine.

Nous n'avons pas fait allusion, au cours de ce chapitre, à l'hypertension pâle de VOLHARD. C'est pourtant dans ce type d'hypertension que les auteurs allemands ont trouvé la tyramine augmentée. Bien plus, l'hypertyraminémie paraît à certains d'entre eux, un véritable test de l'hypertension pâle, une caractéristique biologique, qu'ils ne retrouvent dans aucun autre type d'hypertension. Nous ne pouvons évidemment pas souscrire à ces résultats. Nous n'avons pas l'impression d'avoir eu, parmi nos malades, un seul cas net d'hypertension « pâle » d'une part, et d'autre part, l'hypertyraminémie ne nous a semblé l'apanage d'aucun type particulier de néphrite hypertensive.

ORIGINE DE LA TYRAMINE AU COURS DES NEPHRITES HYPERTENSIVES

Nous avons vu que la tyramine peut être formée dans l'organisme par deux grands processus : la décarboxylation bactérienne intestinale, source la plus importante et la décarboxylation tissulaire, surtout rénale.

Il est vraisemblable que ces deux processus jouent un rôle dans l'hypertyraminémie des néphrites. L'acidité générale des tissus, si fréquente, favorise, en effet, la décarboxylation bactérienne et les troubles de la vascularisation rénale augmentent la formation de tyramine *in situ*.

Ainsi la tyramine peut être formée en excès au cours des néphrites. Mais cette hyper-production n'est pas la seule cause de l'hypertyraminémie. Il s'y ajoute, en effet,

des troubles graves de l'élimination, non seulement rénale, comme l'ont montré LÆPER et VIGNALOU dans une expérience que nous avons rapportée, mais probablement aussi hépatique : on sait, en effet, avec quelle fréquence les néphrites chroniques sévères retentissent sur le fonctionnement hépatique.

Hyper-production, insuffisance d'élimination, telles nous semblent donc les multiples causes de l'hypertyraminémie des néphrites.

LA TYRAMINE PEUT-ELLE ETRE CONSIDEREE COMME LA « SUBSTANCE HYPERTENSIVE » ?

La longue suite des travaux expérimentaux que nous avons analysés dans la première partie de ce travail amène à cette conclusion que le processus responsable de l'hypertension par ischémie rénale expérimentale est un processus chimique. La nature exacte du ou des produits en cause n'a pas été entièrement élucidée par les études expérimentales; la tyramine est l'une des substances qui ont été le plus étudiées.

Partant de l'observation clinique, nous avons noté l'élévation très fréquente du taux de la tyraminémie chez les hypertendus néphrétiques.

Sommes-nous en droit de conclure que la tyramine a bien été, dans ces cas, « la » substance responsable de l'hypertension ?

Un certain nombre d'expériences montrent que la tyramine peut s'élever dans le sang, en même temps que s'élève la tension artérielle. HEINSEN et WOLF, pratiquant la ligature unilatérale de l'artère rénale chez le chien, ont observé l'apparition au bout de quelques jours d'une

hypertension notable. Parallèlement, la réaction au mitrosonaphol devenait positive, indiquant l'augmentation de la tyramine sanguine.

LÉPER, LEMAIRE et COTTET ont constaté de même une élévation parallèle de la tyramine et de la tension artérielle après ligature des uretères chez le lapin. Chez un de leurs animaux d'expérience, la tension artérielle était, au départ, à 8 et la tyraminémie à 3,2. 48 heures plus tard, la tension artérielle s'élevait à 11 et la tyramine à 6. Quatre jours plus tard, la tension artérielle était à 16, la tyramine à 9 0/00.

Le fait que la tyramine s'élève en même temps que la tension artérielle n'est évidemment pas une preuve formelle du rapport de causalité qui unirait les deux phénomènes. Ils peuvent être l'un et l'autre des effets d'un processus physio-pathologique plus profond.

Nous avons vu que le plus grand nombre des chercheurs américains qui ont travaillé ces dernières années sur le problème de la pathogénie de l'hypertension expérimentale ischémique, en arrivaient à conclure au rôle de la « rénine ». La nature de cette « rénine » est encore assez obscure. Il est intéressant d'étudier ses rapports avec la tyramine.

WILLIAMS, HARRISON et MASON ont obtenu, des extraits de rein, deux substances pressives :

1° Une protéine, à action lente et assez prolongée qui leur paraît être la rénine;

2° Une substance qui ne se trouve pas dans les solutions salines d'extraits frais, mais peut apparaître au bout de quelques heures et dont toutes les propriétés chimiques, biologiques et pharmacologiques sont celles de la tyramine.

Les auteurs admettent que cette substance peut jouer un rôle dans l'hypertension humaine. Ils ont été frappés,

en effet, de voir avec quelle facilité la tyramine (ou des substances très voisines) apparaissent au cours de la dégradation des protéines. Ils estiment que les conditions nécessaires à leur formation se trouvent réunies au maximum dans le tractus digestif et se demandent si, au cours des états hypertensifs, la formation en excès de ces substances ne marche pas de pair avec un trouble de leur élimination par le foie ou d'autres organes.

BEN FRIEDMANN, ABRAMSON, MARX ont, de même, étudié les rapports des substances pressives des extraits de rein avec la tyramine. Malgré les nombreuses ressemblances de leurs actions physiologiques, ils concluent à la non-identité des deux groupes de substances.

PRINZMETAL et PICKERING partagent cette opinion. MUNOZ, BRAUN-MENENDEZ, FASCIOLO et LELOIR pensent aussi que la substance formée au contact de la rénine et qu'ils ont appelée « Hypertensine », est différente de la tyramine.

VERNEY et VOGT ne croient pas davantage que la tyramine soit la substance responsable de l'hypertension ischémique. Par contre, ces deux auteurs ont noté un fait qui nous semble du plus haut intérêt : c'est que, chez le chien hypertendu par la méthode de GOLDBLATT, les réponses vasculaires à la tyramine sont beaucoup plus intenses que chez le chien non préparé. Après injection intra-veineuse de deux milligrammes d'hydrochloride de tyramine, ils obtiennent en moyenne des élévations tensionnelles de 83 mm. de Hg sur le chien GOLDBLATT, et de 55 seulement chez le chien normal.

Il est intéressant de noter que, dans ces mêmes conditions, l'action hypertensive de l'adrénaline n'est nullement augmentée.

Sur le même animal, la sensibilité à la tyramine est de même beaucoup plus nette après striction de l'artère rénale qu'avant l'intervention.

« Il semble donc que, si la tyramine n'agit pas directement, au moins son pouvoir hypertenseur est accru par l'hypothétique substance « pressive » qui sensibiliserait en quelque sorte les animaux à son action. » (VERNEY et VOGT.)

La tyramine est d'ailleurs susceptible d'avoir sur les vaisseaux une action beaucoup plus profonde et beaucoup plus durable que les simples poussées hypertensives passagères qu'on lui décrit en général.

Elle peut, en effet, entraîner de véritables lésions des parois vasculaires. LÆPER et GILBRIN, par des injections répétées de tyramine au lapin, ont pu déterminer l'apparition de lésions scléro-athéromateuses généralisées avec artérite ectasiente de l'aorte et sclérose des artères rénales. La tyramine peut devenir ainsi génératrice de lésions rénales chroniques, de troubles circulatoires rénaux dont nous avons vu le rôle dans la genèse de l'hypertension expérimentale.

PAUNZ a obtenu des résultats analogues. Prenant de jeunes animaux, chiens et rats, il les a soumis pendant une année à l'action de la tyramine en injections sous-cutanées. Dans tous ses cas, les animaux ont présenté de l'hypertension, une albuminurie légère et transitoire, et de l'hématurie microscopique. L'autopsie permit de vérifier que chez tous s'était développée une néphrosclérose dont les caractères histologiques étaient très comparables à la néphrosclérose humaine.

Ainsi la question du rôle de la tyramine dans la genèse de l'hypertension aussi bien humaine qu'expérimentale n'est-elle pas encore définitivement tranchée.

On ne peut néanmoins manquer d'être frappé des preuves nombreuses qui permettent d'envisager ce rôle comme possible.

Que l'on parte de l'expérimentation : propriétés hypertensives de la tyramine et en particulier possibilité d'ob-

tenir des hypertensions durables (WOLF et LUDOLF), élévation parallèle de la tension artérielle et de la tyramine (HEINSEN et WOLF, LÆPER, LEMAIRE et COTTET), présence possible de tyramine dans les substances pressives des extraits de reins, sensibilité accrue des animaux préparés selon la méthode de GOLDBLATT, à l'action hypertensive de la tyramine (VERNEY et VOGT), ou que l'on parte de l'observation clinique : découverte de tyramine dans le sang des hypertendus pâles par les élèves de VOLHARD, augmentation notable du taux de la tyraminémie comme l'ont observé LÆPER et ses collaborateurs et comme le montrent nos observations chez les néphrétiques hypertendus, on réunit tout un faisceau d'arguments, dont aucun sans doute n'est décisif, mais dont la conjonction représente, à notre avis, plus qu'une probabilité en faveur du rôle actif de la tyramine dans le déterminisme de l'hypertension d'origine rénale.

Ce n'est pas à dire que la tyramine soit la seule substance hypertensive. Notre Maître LÆPER a montré que le pouvoir hypertenseur semblait être le fait de l'élément « phényl » et d'autres phénylaminés peuvent en être doués. Il est certain aussi que des substances de nature tout à fait différentes peuvent intervenir au même titre que la tyramine.

Ce n'est pas à dire non plus que même dans les cas où la tyramine est en cause, le problème de l'hypertension d'origine rénale soit entièrement résolu. Nous n'avons pas voulu aborder, dans ce travail dont le but est volontairement limité, les questions très complexes que pose la régulation tensionnelle, normale ou pathologique. Des influences multiples, nerveuses, glandulaires, physico-chimiques, y concourent et il est évident que, chez l'homme malade comme chez le sujet normal, leur action continue à s'exercer. Mais elle s'exerce dans des conditions différentes, et ces conditions nouvelles peuvent les

amener à un réglage nouveau, à un équilibre tensionnel pathologique.

Nous pensons précisément que, parmi les facteurs susceptibles de déterminer ces conditions nécessitant une adaptation des centres régulateurs de la tension artérielle, les modifications chimiques du milieu humoral sont des plus importantes. La notion des intermédiaires chimiques sur laquelle notre Maître LÆPER a depuis longtemps attiré l'attention, s'est révélée comme l'une des plus fécondes des idées médicales modernes. Cette notion d'intermédiaire chimique nous semble trouver une preuve nouvelle de sa généralité dans l'explication de l'hypertension d'origine rénale. Et nous pensons que, dans quelques cas, tout au moins, la tyramine est précisément cet intermédiaire entre le rein malade et les systèmes vaso-moteurs de régulation tensionnelle.

CHAPITRE VIII

L'HYPOSULFITE DE SOUDE DANS L'HYPERTENSION D'ORIGINE RENALE

Nous avons vu qu'il a été possible à J. PARROD de réaliser un composé tyramine sulfurique dans lequel la tyramine perd ses propriétés hypertensives.

Le soufre est, d'autre part, l'un des constituants essentiels de la paroi vasculaire et surtout artérielle. Il maintient l'élasticité et la souplesse de l'artère; il joue un rôle protecteur de la paroi en empêchant ou en diminuant les précipitations calciques et cholestériniques à son niveau (LÆPER).

Ainsi le soufre, élément trophique primordial de l'artère, susceptible de neutraliser les substances hypertensives du groupe de la tyramine, a-t-il paru à notre Maître LÆPER le médicament de choix de ce type d'hypertension artérielle.

Cette opinion repose sur des constatations expérimentales. Sur des lapins préparés par une cure de surthionisation (injection intra-veineuse quotidienne de 0.50 d'hyposulfite de soude), LÆPER, LEMAIRE, COTTET et VIGNALOU observèrent que l'hypertension tyraminique était à la fois moins élevée et moins durable que sur les animaux témoins. Tout se passe comme si le soufre s'était combiné à la tyramine, neutralisant ainsi ses propriétés hypertensives.

Chez l'homme le traitement soufré a donné des résultats intéressants. Diverses préparations ont été employées. L'hyposulfite de Na par voie intra-veineuse, à la dose de 1 à 2 gr., s'est révélée la plus maniable et la plus constante dans ses résultats.

Sept des malades dont nous avons rapporté l'observation ont été ainsi traités. Deux ont été nettement améliorés : les chiffres tensionnels et les taux de tyramine ont diminué après la 3^e ou 4^e semaine du traitement et ces améliorations se sont maintenues. Chez l'une de ces malades (N° 2 du groupe II), femme jeune, atteinte d'une hypertension d'allure sévère, l'amélioration a persisté plusieurs mois pendant lesquels le traitement était poursuivi par série de 10 à 12 piqûres par mois.

Dans trois autres cas, la thérapeutique soufrée a rapidement atténué les troubles fonctionnels sensoriels, si pénibles, dont se plaignaient les malades. Mais la tension artérielle ne s'est abaissée que de façon transitoire. Il est à noter d'ailleurs que l'amélioration fonctionnelle persista, même lorsque la tension artérielle eut atteint, à nouveau, son taux antérieur.

Enfin, chez les deux derniers malades, on n'observa aucun résultat du traitement.

Dans l'ensemble, il ne faut pas attendre de ce traitement des résultats immédiats. Son effet, lorsqu'il se produit, est lent, tardif. Aussi ne peut-il, en aucune manière, constituer un traitement des accidents de l'hypertension. C'est, beaucoup plus, un véritable traitement de fond qui vise à une neutralisation progressive des substances hypertensives.

CONCLUSIONS

I. — Les méthodes expérimentales qui déterminent une gêne permanente de la circulation sanguine du rein permettent d'obtenir régulièrement un type d'hypertension expérimentale comparable à l'hypertension humaine par sa durée.

II. — La possibilité de reproduire une telle hypertension a permis une étude critique très poussée de la physiopathologie de l'hypertension d'origine rénale. La conclusion de cette étude est que l'hypertension d'origine rénale relève d'un processus humoral, de la présence dans la circulation d'une ou de plusieurs substances hypertensives.

III. — La nature de ces substances est encore imparfaitement connue. Le rôle de la tyramine a été fréquemment invoqué.

IV. — Utilisant la méthode de dosage de LÆPER, LESURE et THOMAS, nous avons trouvé, chez 21 néphrétiques hypertendus, une élévation du taux de la tyramine sanguine.

V. — Rapprochant nos observations des faits constatés expérimentalement, nous croyons pouvoir conclure que

la tyramine est l'une des substances hypertensives incriminées à l'origine de l'hypertension rénale.

VI. — Il existe vraisemblablement d'autres « hypertensines », dont la nature chimique exacte n'est pas encore identifiée.

Vu
Le Doyen :
BAUDOUIN

Vu
Le Président de la Thèse :
LOEPER

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
CARCOPINO

BIBLIOGRAPHIE

ABELOUS, RIBAUT, SOULIÉ et TOUJAN. — Sur la présence dans les macérations de muscles putréfiés, de substances élevant la pression artérielle. (*C.R. Soc. Biol.*, tome LVIII, 1906, p. 463.)

— *Idem*, 1906, p. 530.

ABELOUS et BARDIER. — Urohypertensine. (*Journ. Physiol. et Pathol. gén.*, t. X, 1908, p. 627.)

ABRAMI, ISSELIN et WALLICH. — Revascularisation des reins dans l'hypertension. (*Presse Méd.*, 28 janv. 1939, p. 137.)

ARNOLD. — Uber blutdrucksteigernde und diureshemmende substauzen im Harn. (*Arch. f. Ex. Path.*, 1938, t. 190, p. 360.)

BAIN. — Rétention de Tyramine et Hypertension. (*Lancet*, 1910, p. 1190.)

BEN FRIEDMANN, ABRAMSON, MARX. — Substance pressive dans le cortex rénal. (*Am. Journ. of Physiol.*, 1938, t. 124, p. 285.)

BINET (L.). — La fonction soufrée du foie. (Congr. de Vichy, 1937.)

BINGEL et STRAUSS. — Deutsch. Arch. Klin. Med., 1909, t. 96, p. 476.)

BLATT. — Hypertension et compressions de l'artère rénale chez l'homme. (*Annals int. Med.*, avril 1939, p. 1690.)

BLALOCK, SANDFORD, LÉVY et CRESMANN. — Ischémie rénale unilatérale complétée d'ischémie intestinale. (*Journ. of Exp. Med.*, 1939, p. 833.)

BOHN. — Mécanisme chimique de l'hypertension pâle. (*Ztschr. f. Klin. Med.*, t. 119, p. 100, et t. 127, p. 233.)

- BRAUN. — Mécanisme de l'action hypertensive du sang veineux d'un rein en état d'ischémie aiguë incomplète. (*Rev. Soc. Arg. Biol.*, nov. 1939, p. 401.)
- BURMANN. — Etudes sur la tyramine. (*Rev. Méd. Suisse*, 15 juin et 9 nov. 1912.)
- BUSQUET. — Tyramine et principe vaso-constricteur du genêt. (*C.R. Soc. Biol.*, t. CVIII, 1931, p. 403.)
- BUTLER (A.-M.). — (*Journ. Clin. Investig.*, 1937, t. 16, p. 889.)
- CAPPS, FERRIS et TAYLOR. — Rôle des substances pressives du sang dans l'hypertension. (*Proc. of Soc. of Biol. and Exp. Med.*, 1934, t. 31, p. 1106.)
- CARREL. — Hypertension par ligature des branches de l'artère rénale. (*Proceed. Soc. Exp. Biol.*, New-York, 1908-1909, t. VI, p. 109.)
- CASTAIGNE et RATHERY. — Toxicité de la substance rénale et néphrotoxines. (*Presse Méd.*, 13 août 1902.)
- Ligature unilatérale de l'artère rénale de l'uretère ou du pédicule. (*C.R. Soc. Biol.*, 21 déc. 1901.)
- Lésions expérimentales de l'épithélium des tubes contournés. (*C.R. Soc. Biol.*, 17 mai 1902.)
- CHILD. — Modifications anatomo-pathologiques consécutives à l'hypertension ischémique. (*Journ. of Exp. Med.*, 1938, p. 521.)
- COLLIN et HOFFBAUER. — Effect of transfusion of blood, from dogs with experimental hypertension into normal dogs. (*Proceed. Soc. Biol.*, 1936, t. 35, p. 535.)
- DADLEZ et KOSKOWSKI. — Action hypotensive des extraits d'organe. (*C.R. Soc. Biol.*, 1935, t. I, p. 95.)
- DALE et DIXON. — The action of pressor amines produced by putrefaction. (*Journ. of Physiol.*, 1909, t. 39.)
- DECOURT. — Hypertension artérielle et troubles humoraux. (*Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 10 janv. 1936, p. 26.)
- DELLINGER, BARNEY et HOWARD SUBY. — (*The New Engl. J. of Med.*, 1939, t. 220, p. 744.)
- DICKER. — Existence de substances hypertensives dans le sang du chien pendant la compression permanente des artères rénales. (*C.R. Soc. Biol.*, 1936, t. II, p. 476.)

- (*C.R. Soc. Biol.*, 1937, t. II, p. 1046.)
- Hypertension bénigne et maligne. (*Bruxelles Méd.*, 1939, t. I, p. 323.)
- DRURY. — Méthode pour obtenir l'hypertension et l'insuffisance rénale chez le lapin. (*Journ. of Exp. Med.*, 1938, t. II, p. 693.)
- ENGER et ARNOLD. — Recherche quantitative de la tyramine au nitrosonaphtol dans les urines de sujets normaux et hypertendus. (*Zeitsch. f. Klin. Med.*, 1937, t. 132, p. 271.)
- EWINS et LAIDLAW. — The fate of parahydrophenylethylamine in the organism. (*The Journ. of Physiol. London*, t. 41, p. 78.)
- FASCIOLO. — Action du rein sain sur l'hypertension ischémique. (*C.R. Soc. Biol.*, 1938, t. 2, p. 1128.)
- Hypertension ischémique et surrénales. (*C.R. Soc. Biol.*, 1938, t. 2, p. 1130.)
- FREUND. — Tyramine et toxine tardive du sang. (*Arch. f. Exp. Pathol. und Pharmak.*, t. 180, p. 189.)
- FRIEDMANN. — Substances pressives dans le cortex du rein. (*Am. Journ. Physiol.*, nov. 1938, p. 285.)
- Relations de la rénine avec l'adrénaline. (*Am. Journ. Physiol.*, fév. 1940, p. 481.)
- GLEAN et LASCHER. — Thyroïde et hypertension ischémique. (*Proceed. of Soc. of Biol. and Exp. Med.*, 1938, t. 158, p. 38.)
- GOGNY. — Action sur le sang des amines biologiques et d'autres substances azotées produites par fermentations bactériennes. (Thèse Paris, 1936; Le François, édit.)
- GOLDBLATT (H.), LYNCH (J.), HANZAL (F.) et SUMMERVILLE (W.-W.). — Studies on experimental hypertension. (*Journ. of Exp. Med.*, 1934, t. 59, p. 347.)
- GOLDBLATT (H.), GROSS, JEROME, HANZAL et RAMON. — Effect of resection of splanchnic nerves on experimental renal hypertension. (*Journ. of Exp. Med.*, 1937, t. 65, p. 233.)
- GOLDBLATT (H.). — Observations expérimentales sur la pathogénie de l'hypertension essentielle. (*Tr. et Stud. Colleg. Physic. Philadelphie*, juin 1938, p. 5.)

- Note sur la méthode de DRURY. (*Journ. of Amer. Med. Assoc.*, 27 mai 1939, p. 219.)
 - Production expérimentale de l'hypertension et pathogénie de l'hypertension due à l'ischémie rénale. (*Am. Journ. Clin. Pathol.*, janv. 1940.)
 - Production expérimentale d'une phase d'hypertension maligne. (*Journ. of Exp. Med.*, 1938, t. 1, p. 809.)
- GOLDBLATT (H.), KAHN, RAMON, HANZAL. — Effets sur la tension artérielle de la constriction de l'aorte abdominale au-dessus et au-dessous du point d'origine des artères rénales principales. (*Journ. of Exp. Med.*, 1939, t. 69, p. 649.)
- GOLDBLATT (H.). — Hypertension expérimentale, effets de l'ablation du sinus carotidien sur l'hypertension ischémique. (*Journ. of Exp. Med.*, fév. 1940, p. 175.)
- GOORMAGHTIGH. — Glандe endocrine hypertensive dans la paroi des artérioles du rein. (*Bruzelles Méd.*, 29 oct. 1939, p. 1541.)
- GOVAERTS et DICKER. — (*C.R. Soc. Biol.*, 23 mai 1936 et 26 sept. 1936.)
- GRAWITZ et ISRAEL. — (*Wirchows Archiv.*, 1879, p. 327.)
- GREENWOOD, NASSIM, TAYLOR. — Hypertension expérimentale par application autour du rein d'une enveloppe de collodion. (*Canada Med. Assoc.*, 1939, p. 443.)
- GROSMANN. — Préparation d'extraits de reins doués de propriétés hypertensives. (*Proceed. Soc. of Exp. Biol. and Med.*, t. 39, p. 40, 1938.)
- GUGGENHEIM (M.). — Les amines biologiques. (Edit. franç. par BERTHELOT; Baillière édit., Paris, 1934.)
- HAMET (R.). — Action pharmacologique des bases aminées de l'ergot. (*Presse Méd.*, 11 janv. 1938, p. 35.)
- HANKE (M.-T.) et KÖESSLER (K.). — On the faculty of normal intestinal bacteria to form toxic amines. (*Journ. Biol. Chem.*, t. 59, p. 855, 1924.)
- On the production of histamine, tyramine and phenol in common laboratory media by intestinal micro-organism. (*Ibid.*, p. 855.)
- HARRISON, BLALOCK et MASON. — Effects on B.P. of injections

- of Kidney extracts of dogs with renal hypertension. (*Proceed. of Soc. Biol. and Exp. Med.*, 1936, t. 35, p. 108.)
- HARTWICH et HESSEL. — (*Zbl. Inn. Med.*, 1932, t. 53, p. 612.)
- HAUTSHMANN. — Présence de substances vaso-constrictives dans le sang. Relations avec l'hypertension. (*Ztschr. f. d. Ges. Exp. Med.*, 1935, t. 96, p. 442.)
- HEINSEN et WOLF. — Tyramin als blut druck steigernde substanz beim blassen Hochdruck. (*Klin. Wochens.*, 1934, t. 13, p. 1688.)
- (*Zeitschr. f. Klin. Med.*, 1935, t. 128, p. 213.)
- Tyramin und Nieren-durch-blutung. (*Arch. f. Exp. Pathol.*, 1935, t. 179, p. 15.)
- Tyramin als pressorische substanz bei hypertoniën. (*Verhand. deutsch. Ges. inn Med.*, 1935, p. 316.)
- HERRENSCHMIDT. — L'histamine et la tyramine au cours des pneumopathies tuberculeuses et non tuberculeuses. (Thèse Paris, 1938.)
- HEWLETT. — Action de la tyramine sur la circulation chez l'homme. (*Arch. of Int. Med.*, 1918, t. 21, p. 421.)
- HEYMANS et BOUCKAERT. — Substances hypertensives dans le sang des chiens expérimentalement hypertendus. (*Proceed. of Soc. of Biol. and Exp. Med.*, 1938, t. 39, p. 94.)
- HÆRNER, FONTAINE et MANDEL. — Effets de l'hypertension sur les reins. (*Arch. Mal. Cœur*, t. nov. 1938, et *C.R. Soc. Biol.*, 1938, t. 1, p. 445.)
- HOLTZ. — Sur la formation de l'histamine et de la tyramine dans l'organisme. (*Klin. Wochenschr.*, nov. 1937, p. 1561.)
- HOUSSAY, FASCILOLO et TAQUINI. — Sécrétion du rein ischémique. (*Journ. of Physiol.*, 1938, t. 94, p. 281.)
- Hypertension et rein ischémié. (*Journ. of Am. Med. Assoc.*, 12 août 1939, p. 611, et *C.R. Soc. Biol.*, 1938, t. 1, p. 147.)
- HOUSSAY et TAQUINI. — Action vaso-constrictive du sang veineux du rein ischémié. (*C.R. Soc. Biol.*, 1938, t. 2, p. 1125.)

- HOUSSAY (B.-A.), BRAUN, MENENDEZ (E.), FASCIOLO (J.-C.) et TAQUINI (A.-C.). — Action hypertensive du rein ischémié. (*Presse Méd.*, 27 mai 1939, p. 810.)
- HOYT. — Application thérapeutique de la tyramine. (*Am. Journ. of Med. Sc.*, 1912, t. 144, p. 76.)
- ISRAEL. — Etude sur l'hypertension d'origine rénale. (Thèse Paris, 1938.)
- IWAO. — Ueber das tyramin als ein Blutgift. (*Verhand. der Jap. Path. Gessel. Tokio*, 1915, t. V, p. 58.)
- JANEWAY. — Hypertension par ligature des branches de l'artère rénale. (*Proceed. Soc. Exp. Biol. New-York*, 1908-1909, t. VI, p. 107.)
- JOHNSTON, JOHNSON, NICHOLAS. — Focal infection in eclampsia and further study of tyramine as etiological factor of toxemia. (*Texas State Journ. Med. Forth. Worth.*, 1929, t. 25, p. 515.)
- BESANÇON (Justin). — Les fonctions internes du rein. (Thèse Paris, 1939.)
- KOHLSTEAD, HELMER et PAGE. — La rénine, son activation par les colloïdes du sang. (*Proceed. Soc. Biol. and Exp. Med.*, 1938, t. 39, p. 214.)
- LAUBRY et BERNAL. — Symptômes rénaux des hypertensions paroxystiques. (*Soc. Med. Hôp. Paris*, 23 nov. 1934, p. 1543.)
- LEITER. — Rôle non spécifique des substances pressives du sang chez les hypertendus. (*Arch. of Int. Med.*, 1936, t. 57, p. 729.)
- LESURE et THOMAS. — Contribution à l'étude des mono-peptides et de leurs dérivés décarboxylés ou désaminés dans l'organisme humain. (*Bull. Doct. Pharm.*, 1936, n^{os} 5 et 6, pp. 157-177.)
- LIVON. — Sécrétions internes et glandes hypertensives. (*C.R. Soc. Biol.*, 1898, t. 50, p. 98.)
- LÉPER (M.). — La thiémie normale et pathologique. (*Progr. Méd.*, 13 nov. 1926, p. 1702.)
- De l'observation minutieuse à la spécificité chimique en séméiologie. (Leçon inaugurale du Cours de

- Clinique médicale, 14 nov. 1935; *in Progr. Méd.*, 11 déc. 1935, n° 50.)
- Thérapeutique des intoxications alimentaires. (*Pr. Méd.*, 31 oct. 1936, n° 88.)
 - Travaux du Laboratoire et de la Clinique de l'Hôpital Saint-Antoine : Polypeptides et acides aminés. (*In Journ. de Pharm. et de Chim.*, t. XXVI, 8^e sér., 1^{er} et 16 juill. et 1^{er} et 16 août 1937.)
 - Note sur le dosage simultané de l'histamine, de la tyramine et de la tryptamine. (*Journ. de Pharm. et de Chim.*, t. XXVI, 8^e sér., n°s 3 et 4, p. 133. — Communication du 28 juill. 1937 à la Soc. de Pharm.)
 - L'aminémie. (*Pr. Méd.*, 13 nov. 1937, n° 91.)
 - A propos de l'aminémie. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, séance du 25 mars 1938.)
 - Intoxications et carences alimentaires. (1 vol. (259 p.), Masson et C^{ie} édit., Paris, 1938.)
 - De la séméiologie à la thérapeutique. (1 vol. (306 p.), Doin édit., Paris, 1938.)
- LÆPER (M.) et LESURE (A.). — Le taux de certaines phényl-amines évaluées en tyramine dans les sérums des hypertendus. (*C.R. Soc. Biol.*, mai 1936, n° 18.)
- Méthode de détermination de la tyramine dans l'hypertension. Comparaison de la tyramine et de l'histamine dans le sang. (*C.R. Soc. Biol.*, t. CXXIII, 1936, pp. 292-294.)
- LÆPER (M.) et FLURIN (H.). — Le métabolisme du soufre. (*Nutrition*, t. VII, 1937, n° 3, pp. 185-195.)
- LÆPER (M.), LEMAIRE (A.) et LESURE (A.). — L'index tyramine dans les hépatites. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, t. LIII, 29 mars 1937, pp. 413-422.)
- LÆPER (M.), BROUET-SAÏTON (M^{me}) et LESURE (A.). — La tyraminémie des hépatites. (*Progr. Méd.*, mai 1937, n° 21.)
- LÆPER (M.), LEMAIRE (A.) et COTTET (J.). — La tyraminémie dans l'imperméabilité rénale. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, t. n° 29, 7 nov. 1938, pp. 1537-1545.)
- LÆPER (M.), LÆVE-LION (M^{me}) et NETTER (A.). — Les tétan-giectasies éruptives des hépatiques. (*Le Sang*, t. XI, n° 7, 1937.)

- LÆPER (M.) et PERRAULT (M.). — Thérapeutique des intoxications alimentaires. (*Actualités Thérapeutiques*, Baillière édit., Paris, 1937.)
- LÆPER (M.), LESURE (A.) et NETTER (A.). — La tyraminémie normale et pathologique. (*Ann. de Méd.*, t. XLIV, n° 2, juill. 1938.)
- LÆPER (M.) et PARROD (J.). — L'acide tyramine-sulfurique. (*Bull. Soc. Chim. Biol.*, t. XX, n°s 9-10, sept-oct. 1938, p. 1117.)
- LÆPER (M.), LEMAIRE (A.), COTTET (J.), PARROD et LÆPER (J.). — Disparition par sulfo-conjugaison de l'action physiologique de la tyramine. (*C.R. Soc. Biol.*, séance du 9 juill. 1938.)
- LÆPER, LEMAIRE, COTTET et VIGNALOU. — Hypertension et médication soufrée. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 12 juin 1939.)
- LÆPER et PARROD. — Le soufre et les artères. (*Bull. Acad. Méd.*, 12 mars 1940, p. 219.)
- LÆPER (M.) et MANDE (R.). — L'hypertension des néphrites. (*Progr. Méd.*, 1940, p. 471.)
- LÆPER (M.). — Le traitement médicamenteux de l'hypertension artérielle. (*Paris Méd.*, 2-9 nov. 1940, p. 495.)
- LÆPER (M.) et LEBRET (G.). — La forme vasculaire et hémorragique de l'urémie et son traitement. (*Presse Méd.*, 15 oct. 1940.)
- LÆPER (M.), LESOBRE et LEDOUX-LEBARD (G.). — Maladie kystique des reins avec mélanodermie. (*Progr. Méd.*, 18 mars 1935.)
- LONGCOPE (W.-T.). — (*Am. Int. Med.*, 1937, t. 11, p. 149.)
- MELIGOW. — Modifications de la tension artérielle après occlusion bilatérale complète ou partielle des uretères. (*Proceed. Soc. Biol. and Exp. Med.*, fév. 1940, p. 245.)
- MERRIL (A.), WILLIAMS (R.), HARRISON (J.). — Effets de la substance pressive et de la tyramine sur la circulation rénale des rats et des chiens. (*Am. Journ. Med. Sc.*, t. 196, 1938, p. 240.)
- MEYER (F.) et ECKERS (H.). — Die Kreislaufwirkung des

- tyramin. (*Arch. f. Exp. Pathol. und Pharmak.*, 1938, t. 189.)
- MULLER (E.-A.). — Das herz lungen präparat als test für die Auswertung herzwirksamer stoffe und die herzwirkung des tyramins. (*Arch. f. Exp. Pathol. und Pharmak.*, t. 185, 1937, p. 492.)
- MULLER (P.). — Technique pour la détermination de la tyramine dans le liquide céphalo-rachidien et le sérum sanguin. (*C.R. Soc. Biol.*, t. 123, p. 128.)
- MUNOZ, BRAUN, MENENDEZ, FASCILO et LOLOIR. — L'hypertensine. (*The Nature*, 9 déc. 1939, p. 144.)
- MURRAY-STEEL (J.). — Striction de l'aorte et pression diastolique. (*Proceed. of Exp. Biol. and Med.*, 1939, t. 41, p. 86.)
- PAGE. — Substance pressive résultant d'une réaction entre la rénine et un *renin activator*. (*Journ. of Exp. Med.*, janv. 1940, p. 29.)
- Substances pressives du sang chez les sujets normaux et pathologiques. (*Journ. of Exp. Med.*, 1939, t. 81, p. 67.)
- Nature de la rénine. (*Journ. of Exp. Med.*, 1939, p. 521.)
- PAGE et HELMER. — Angiotonin-activator, renin and angiotonin inhibitor. (*Journ. of Exp. Med.*, avril 1940, p. 495.)
- PAUNZ. — (*Ztschr. f. d. Ges. Exp. Med.*, 1934, t. 94, p. 507, et t. XCI, 1933, p. 424.)
- PEARCE. — Influence of kidney extracts upon blood pressure. (*Journ. of Exp. Med.*, 1909, nov., p. 430.)
- PERREAU. — Les anémies des néphrites chroniques azotémiques. (Thèse Paris, 1937.)
- PICK. — Transmission humorale de l'hypertension. (*Wiener Klin. Wochenschr.*, 1935, p. 634.)
- PICKERING. — Effets de l'injection de sang d'hypertendus. (*Clin. Sc.*, mai 1936, t. 11, p. 185.)
- PICKERING et PRINZMETAL. — Hypertension expérimentale chez le lapin. (*Clin. Sc.*, 1938, pp. 337-343.)
- Observations sur la rénine. (*Clin. Sc.*, 1937-1938, t. III, p. 211.)

- PRINZMETAL et FRIEDMANN. — Effets presseurs des extraits rénaux de malades et de chiens atteints d'hypertension. (*Proceed. Soc. Biol. and Exp. Med.*, 1936, t. 35, p. 122.)
- PRINZMETAL, FRIEDMANN et OPPENHEIMER. — (*Proceed. Soc. Biol. and Exp. Med.*, 1938, t. 38, p. 493.)
- RATHERY (F.). — Physiologie rénale. (*In Traité de Physiol. Norm. et Pathol.*; Masson édit., t. III.)
- Néphropathies et néphrites. (Paris, 1937; Baillière édit.)
- Hypertension et néphrites. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 24 nov. 1934.)
- RISER. — L'hypertension artérielle. (*Journ. Méd. franç.*, fév. 1939.)
- ROBBERS (H.). — Tyramin als hauptfaktor beim blassen hochdruck. (*Klin. Wochenschr.*, t. 15, 1936, p. 349.)
- RODBARD et KATZ. — Intermédiaire chimique de l'hypertension rénale. (*Am. Journ. Med. Sc.*, 1939, t. 198, p. 602.)
- ROGOFF, NIXON, STEWART. — Les surrénales et l'hypertension expérimentale ischémique. (*Proceed. Soc. Biol. and Exp. Med.*, 1939, t. 41, p. 57.)
- SCHULER (W.), BERNHARDT (H.) et REINDEL (W.). — Die tyramin-bildung aus tyrosin mit überlebenden Gewebesschnitten und deren Beziehung zur Adrenalin synthese. (*Zeitsch. f. Physiol. Chem.*, t. 243, 1936, p. 90.)
- SCHWARTZ (A.) et RIEGERT (A.). — Un procédé simple d'isolement quantitatif de l'histamine et de la tyramine dans le sérum et le plasma sanguins. (*C.R. Soc. Biol.*, t. 123, 1936, p. 219.)
- SERINGE (P.). — Le syndrome cardio-vasculaire et le fonctionnement rénal dans la néphrite aiguë de l'enfant. (Thèse Paris, 1938; Cario édit.)
- SOLANDT, NASSIM, COWAN. — L'effet hypertenseur du sang de chiens hypertendus. (*The Lancet*, 11 mai 1940, p. 873.)
- STEAD (E.-A.) et KUNKEL (P.). — Hypertension produite par le paredrinol a. N. diméthyl-p. hydrophényléthylamine. (*Journ. of Clin. Investig.*, 1939, t. 18, p. 439.)

- TAINTER (M.-L.). — The action of tyramine on the circulation and smooth muscle. (*Journ. Pharm. and Exp. Therap. Baltimore*, 1926, t. 30, p. 163.)
- TAINTER (M.-L.) et CHANG (D.-K.). — Antagonism of pressor action of tyramine by cocaïne. (*Journ. Pharm. and Exp. Therap. Baltimore*, 1927, t. 30, p. 193.)
- TAQUINI. — Production de substances hypertensives par le rein anémié. (*C.R. Soc. Biol.*, 6 juin 1939, p. 459.)
— Spécificité de l'action vaso-constrictive du sang veineux du rein ischémié. (*C.R. Soc. Biol.*, 1938, p. 860.)
- TISSANDIE. — Néphrites lithiasiques et néphrotoxines. (Thèse Paris, 1937.)
- TOURNADE et HAMET. — Action de la tyramine sur l'adrénaline. Sécrétion. (*C.R. Soc. Biol.*, 1933, t. 113, p. 1473.)
- TIGERSTEDT et BERGMANN. — (*Skand. Arch. Phys.*, 1898, 8, p. 223.)
- VARAY (A.). — L'hypertension chronique expérimentale. (*Presse Méd.*, 1937, p. 717.)
- VERNEY et VOGT. — Etude de l'hypertension d'origine rénale. (*Quart. Journ. of Exp. Physiol.*, 1938, t. 28, p. 453.)
- VIGNALOU (J.). — La tyramine au cours des affections hépatiques. (Thèse Paris, 1939; Jouve édit.)
- VINCENT et SHENN. — (*Journ. of Physiol.*, 1903, t. 29, p. 242.)
- VOGT. — Substances vaso-pressives dans l'hypertension expérimentale du chien par le kaolin. (*Klin. Wochen.*, 1938, p. 1175.)
- VOLHARD. — Traité des maladies du rein. (*Affections rénales bilatérales*, Berlin, 1931; J. Springer.)
- WALSERLIN et YANOWITZ. — Effets du plasma de chiens normaux et hypertendus sur le tonus d'un segment artériel. (*Proceed. of Soc. of Biol. and Exp. Med.*, 1939, t. 41, p. 51.)
- WESSELOW et GRIFFITHS. — Les corps presseurs dans l'hypertension. (*Brit. Journ. of Exp. Pathol.*, 1934, t. 15, p. 45.)
- WILLIAMS, HARRISON, MASON. — Les substances pressives des

extraits de reins. (*Am. Journ. Med. Sc.*, 1938, t. 195, p. 339.)

WILLIAMS (J.). — Effets de la cocaïne et de l'ergotamine sur la substance rénale pressive. (*Am. Journ. Physiol.*, 1938, t. 124, p. 83.)

WOLF (H.-J.) et LUDOLPH (K.). — Zur frage der blutdrucksteigernde Wirkung des tyramins. (*Arch. f. Exp. Path. und Pharmak.*, 1937, t. 186, p. 89.)

ZIPF. — Die Pharmakologische Wirkung des Veritol. (*Arch. f. Exp. Pathol. und Pharmak.*, 1938, t. 189.)

ZIPF et GEBAUER. — Die Kreislauf Wirkung des Tyramins. (*Arch. f. Exp. Pathol. und Pharmak.*, 1938, t. 189, p. 248.)